ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1948 N° 48

L'Iso-immunisation et l'Ictère grave des Muletons

THÈSE POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue publiquement en Juin 1948

devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Guy TERRÉ

né le 14 Février 1923, à Toulouse

JURY

Président : M. PLANQUES Prof. à la faculté de Médecine

Assesseurs : M. DARRASPEN Prof. à l'École Vétérinaire

M. LASSERRE Prof. à l'École Vétérinaire

TOULOUSE

IMPRIMERIE ROUCARIÈS

1 bis, rue du Puits-Vert

1948

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1948 N° 48

L'Iso-immunisation et l'Ictère grave des Muletons

THÈSE POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue publiquement en Juin 1948

devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Guy TERRÉ

né le 14 Février 1923, à Toulouse

JURY

Président : M. PLANQUES Prof. à la faculté de Médecine

Assesseurs M. DARRASPEN Prof. à l'École Vétérinaire

M. LASSERRE Prof. à l'École Vétérinaire

TOULOUSE

IMPRIMERIE ROUCARIÈS

1 bis, rue du Puits-Vert

1948

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

Directeurs honoraires. . . . . MM. CUILLÉ.
MARTIN.
Professeur honoraire . . . . . LECLAINCHE.
Directeur. . . . . PONS.

PROFESSEURS

Chimie et Pharmacie. . . . . N...
Anatomie. . . . . FLORENTIN.
Physiologie. . . . . N...
Anatomie Pathologique. - Inspection des Viandes. . . . LOMBARD.
Parasitologie. . . . . BRIZARD.
Médecine. . . . . DARRASPEN.
Chirurgie. . . . . LASSERRE.
Pathologie du Bétail. . . . . BERTHELON.
Maladies Microbiennes. . . . . N...
Zootechnie. . . . . PONS.

AGRÉGÉS

Anatomie. . . . . BENOIT.
Médecine. . . . . FLORIO.
Chirurgie. . . . . PUGET.
Zootechnie. . . . . LADRAT.

CHEFS DE TRAVAUX

Chimie et Pharmacie. . . . . GODFRAIN.
Pathologie du Bétail. . . . . TOURNUT.

ASSISTANT

Parasitologie. . . . . CHEYROUX.

COURS COMPLÉMENTAIRE

Pisciculture et Maladies des Poissons. . . . . SECONDAT.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (Délibération de la Faculté, en date du 10 mai 1891, et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN.

JE DÉDIE CE TRAVAIL :

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA GRAND'MÈRE

Avec toute mon affection.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

Humble témoignage de ma reconnaissance et de ma tendresse.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. PLANQUES

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Pour le très grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARRASPEN

Chevalier de la Légion d'honneur,
Professeur de Médecine à l'Ecole Vétérinaire de Toulouse.

Il nous a toujours réservé un accueil bienveillant.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LASSERRE

Chevalier de la Légion d'honneur,
Professeur de Chirurgie à l'Ecole Vétérinaire de Toulouse.

Qui, en toutes circonstances, nous a si sagement conseillé.

AU DOCTEUR CAROLI

Médecin des Hôpitaux de Paris.

AU DOCTEUR BESSIS

Directeur du Laboratoire de Recherches du Centre National de Transfusion Sanguine.

Qui nous ont aidé de leurs précieux conseils.

Sincères remerciements et profonde admiration.

AU DOCTEUR MAUBARET

Chevalier de la Légion d'honneur.

ET AU DOCTEUR SAINT-MARTIN

Vétérinaires à Niort.

Qui ont guidé nos premiers pas dans la pratique et qui nous ont donné l'idée de ce travail, nous exprimons notre profonde reconnaissance et les prions d'agréer notre hommage respectueux.

A MES MAITRES

DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

A MES CAMARADES D'ÉTUDE

INTRODUCTION

Le mulet, *equus asino-caballus,* est engendré par l'accouplement de l'âne et de la jument.

Connu depuis la plus haute antiquité pour sa force et sa résistance, supérieures à celles du cheval, il est recherché, dans les régions montagneuses, pour son adresse et sa sobriété.

C'est le porteur de bât utilisé par l'armée pour le service des troupes de montagne.

La France partage, avec l'Espagne, la spécialité de l'élevage de cet animal. Il s'agit d'une industrie particulière qui constitue une de nos richesses nationales.

Pratiquée dans la région Pyrénéenne, le Massif Central, le Dauphiné, la Corse et l'Afrique du Nord, cette industrie est très florissante dans le Poitou. On y élève une race de baudets spécialement destinés à servir d'étalons et qui produisent, avec les juments mulassières des Deux-Sèvres, de la Vienne, des Charentes et même de Bretagne, des muletons de choix qui se classent parmi les meilleurs.

Depuis longtemps déjà, une maladie spécifique, l'*ictère des jeunes muletons,* emporte, à la naissance, de nombreux sujets et occasionne des pertes sérieuses aux éleveurs. Tous redoutent de se trouver en possession de ces juments « tachées de jaunisse » qui, après avoir donné naissance à un premier muleton ictérique, ne seront plus aptes à produire des muletons sains.

Les vétérinaires de ces régions se sont penchés sur cette forme de maladie sans obtenir des résultats concluants. Tous les traitements préconisés sous la forme d'une médication thérapeutique sont restés inefficaces et les quelques guérisons obtenues semblent provenir des réactions naturelles de l'organisme.

Des praticiens distingués se sont cependant attachés à analyser et à déterminer les causes de cette grave affection.

Le Docteur MAUBARET qui dirige, avec le Docteur SAINT-MARTIN, une clinique vétérinaire importante à Niort, avait déjà fait de l'étude de cette question son sujet de thèse.

Poursuivant leurs recherches, ces deux vétérinaires ont pris contact avec deux spécialistes des maladies hémolytiques et de l'ictère des nouveau-nés : Le Docteur BESSIS, directeur du Centre des Recherches des Transfusions sanguines, et le Docteur CAROLI, médecin des Hôpitaux de Paris.

Les études entreprises et les expériences réalisées ont permis d'établir une relation entre l'ictère des enfants nouveau-nés et celui des jeunes muletons.

Nous avons eu la bonne fortune d'entrer en relation, au cours d'un stage d'études pratiques, avec ces spécialistes qui nous ont donné l'idée de choisir, comme sujet de thèse, cette branche intéressante de la médecine.

C'est ainsi que nous avons été amené à faire une incursion quelque peu téméraire dans l'étude de la maladie hémolytique humaine, à laquelle nous n'étions pas préparé, pour essayer de mettre en évidence la relation des causes déterminantes de cette forme d'affection qui se manifeste, de façon à peu près identique, chez les enfants de l'espèce humaine et chez ceux de la catégorie la plus noble de la génération animale.

Il nous est particulièrement agréable de rendre hommage aux Docteurs BESSIS et CAROLI qui nous ont conseillé et ont largement facilité notre documentation en nous signalant les ouvrages et les publications parus en la matière. Nous tenons également à remercier d'une façon spéciale les Docteurs MAUBARET et SAINT-MARTIN qui, après avoir guidé nos premiers pas dans la pratique de l'art vétérinaire, ont facilité notre travail et nous ont communiqué leurs précieuses observations dont quelques-unes sont reproduites à la fin de cette thèse.

Nous les associons, dans notre estime et notre reconnaissance, à tous nos maîtres de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse qui, pendant quatre années d'études, nous ont dispensé, avec

intelligence et dévouement, un enseignement dont l'exercice de notre art nous permet de mieux apprécier, chaque jour, la valeur.

Dans le développement de notre exposé, nous avons tenté de définir les aspects communs de la maladie humaine et de la maladie animale, afin de mettre en évidence les services rendus par la pathologie comparée.

Après avoir fait un rappel des connaissaces actuelles sur les groupes sanguins et sur le facteur Rhésus, nous avons décrit les syndromes de la maladie hémolytique du nouveau-né en insistant sur son étiopathologie, qui laisse subsister encore des points obscurs vers la solution desquels sont orientées les recherches.

L'ictère des muletons est envisagé sous l'angle de l'iso-immunisation et du traitement qu'il convient d'instituer en application des nouvelles théories.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE DES GROUPES SANGUINS

Le système de groupe A, B, O.

En 1895, Bordet avait montré que le sérum d'un sang animal avait la propriété d'agglutiner les hématies d'espèces différentes.

Landsteiner établit, en 1900, que le phénomène d'agglutination pouvait se produire entre les sangs des individus appartenant à une même espèce. Ses recherches lui permirent de procéder, dans le domaine de la médecine, à un classement du sang humain qu'il répartit en quatre groupes principaux présentant les caractéristiques suivantes :

1. *Groupe A :* Dont les globules rouges contiennent un agglutinogène **A** et, le sérum, une agglutinine anti **B** ou β;

2. *Groupe B :* Dans lequel les hématies renferment un agglutinogène **B** et, le sérum, une agglutinine anti **A** ou α;

3. *Groupe AB :* Où l'on trouve des agglutinogènes des deux groupes précédents, mais dont le sérum ne présente pas d'agglutinines;

4. *Groupe O :* Dépourvu d'agglutinogènes et ne possédant que les agglutinines α et β dans le sérum.

L'agglutination se produit lorsqu'on met en présence l'agglutinogène et l'agglutinine opposée: Agglutinogène **A** avec agglutinine anti **A**. Il en résulte qu'un sang du groupe **A** sera agglutiné par un sang du groupe **B**

Par contre, le sang du groupe **AB**, privé d'agglutinine, pourra recevoir le sang de n'importe quel autre groupe sans être agglutiné. De même, le sang du groupe **O** pourra être transfusé à tout individu.

L'action des agglutinogènes a été révélée par le fait que les agglutinines α et β existent à l'état naturel dans le sérum. Ces agglutinogènes ont un caractère antigénique et sont transmis héréditairement suivant les lois de MENDEL.

Mais on a remarqué que les sérums anti **A**, absorbés par certaines cellules du groupe **A** et ayant perdu, théoriquement, leur pouvoir agglutinant, conservaient la propriété d'agglutiner d'autres globules du groupe **A**. C'est ainsi qu'ont été mis successivement en évidence des sous-groupes du type A_1 et A_2. FRIEDENREICH a dégagé un sous-groupe A_3, GAMMELGAARD et MARCUSSEN un sous-groupe A_4 et l'on a découvert, par la suite, un sous-groupe A_5. Ces trois derniers types ne réagissent d'ailleurs que très faiblement.

Il a été constaté que le groupe **O** possédait un agglutinogène spécial qui, d'après MOUREAU et LAMBERT, serait un antigène hétérogénétique du type Forsman auquel ne correspond, chez l'homme normal, aucune agglutinine. Mais cette agglutinine se trouve chez certains bovidés et on la rencontre chez les hommes ayant reçu des transfusions répétées de sang **O**.

L'antigène **O** se trouve également dans la salive de certains individus et dans les globules du groupe **O** et du sous-groupe A_3.

Groupes M, N, P.

LANDSTEINER et LEVINE ont démontré en outre, en 1928, l'existence, indépendante des autres groupes, de deux allélomorphes **M** et **N**. Ces antigènes sont transmis héréditairement, sans dominance, et donnent lieu à la formation des groupes **MM, MN, NN.**

Il n'existe pas, à l'état normal, d'anticorps anti **M** ou anti **N**. Ceux-ci ne peuvent être mis en évidence qu'en préparant un sérum anti **M** ou anti **N** par injection des antigènes **M** et **N** à des lapins.

Pietruski a décrit des sous-groupes M_1, M_2 et N_1, N_2, N_3, N_4.

Nous avons donc, jusqu'ici, les groupes A_1, A_2, **B**, A_1B, A_2B et **O** auxquels s'ajoutent les trois groupes **MM**, **MN**, **NN** qui, se combinant aux premiers, donnent dix-huit groupes sanguins.

Au cours de leurs travaux, Landsteiner et Levine découvrirent l'antigène **P** dans les globules rouges de 75 % des individus de race blanche. L'agglutinine anti **P** se trouve dans le sérum de certains chevaux et porcs. Wiener et Unger l'ont observée, dans un cas d'iso-immunisation, à la suite de transfusion de sang **P+** ou **p—**.

Ces agglutinines anti **P** sont plus actives à la température de 0° qu'à la température normale.

Nous avons ainsi trente-six groupes identifiables, que l'on peut multiplier par deux suivant la présence dans la salive du facteur **O**.

Facteur Rh.

Découvert en 1937, le facteur **Rh** fit l'objet, en 1939, d'une description développée par Levine et Stetson. Au cours d'une transfusion opérée à une secondipare, ces auteurs eurent un accident grave, accompagné d'hémoglobinurie. Ils constatèrent la présence dans le sang d'une agglutinine irrégulière agissant sur 80 % des sangs de même groupe. Ils n'allèrent pas plus loin dans leurs déductions.

En 1940, Landsteiner et Wiener, étudiant la parenté du sang humain et de celui d'un singe inférieur d'espèce rare provenant des forêts de Birmanie, découvrirent un facteur nouveau. Les hématies de ce *Macacus Rhesus*, injectées à un lapin, donnaient au sérum de ce lapin le pouvoir d'agglutiner, non seulement le sang du *Macacus*, mais encore le sang de 85 % des humains à quelque groupe qu'ils appartinssent.

Ils en conclurent que ces sangs contenaient un principe agglutinogène spécial qu'ils désignèrent sous le terme de « facteur Rhésus » ou **Rh**. Les sérums des lapins immunisés étaient des sérums agglutinants anti **Rh**.

En Belgique, Paul Moureau aboutissait à la même conclusion à la suite d'un choc transfusionnel mortel.

Un nouveau groupe sanguin était né et on pouvait classer les individus, indépendamment des groupes déjà décrits, en deux catégories :

1° Les sujets **Rh**+ dont les globules sont agglutinés par le sérum anti **Rh**;

2° Les sujets **Rh** – dont les globules ne sont pas agglutinés.

Il fut établi que ce facteur indépendant avait toutes les propriétés d'un antigène et se transmettait héréditairement suivant les lois de Mendel, **Rh**+ étant dominant. Sa fréquence a donné lieu aux statistiques suivantes. On l'a constaté à :

Institut Pasteur, sur 80 % des individus examinés;

Wiener, 85 % sur 777 sujets;

Kassovitch, 80 % sur 462 sujets;

Moureau, 77 % sur 143 sujets.

Notons que le sexe n'a aucune influence; mais le pourcentage des **Rh**+ augmente suivant la pureté de la race. C'est ainsi qu'il atteint, pour les nègres Américains 95 %, pour les Chinois 99 % et pour les Australiens 100 %.

C'est en 1941 que Levine, Katzin et Burnham établirent la relation du facteur Rhésus avec la maladie hémolytique. Ils furent frappés par la fréquence des accidents transfusionnels intragroupes chez les femmes récemment accouchées d'enfants atteints de la maladie hémolytique. Ils supposèrent que le sang de ces mères était immunisé contre un antigène présent dans le sang du fœtus et dans celui du donneur.

Ils mirent en évidence, dans le sang de ces mères, une agglutinine irrégulière ayant des réactions identiques à celles des sérums anti-Rhésus.

Les statistiques de Levine, Voget, Katzin et Burnham prouvèrent que, dans la majorité des cas, la maladie hémolytique était due au facteur Rhésus.

Par ailleurs, les travaux fondamentaux de G. L. Taylor,

R. R. Race et Wiener ont servi de base à de nombreuses observations sur la composition des groupes Rhésus et sur leurs relations avec la maladie hémolytique.

Nous étudierons, tout d'abord, celle relative au groupe **Rh.**

Le système de groupe Rh.

Le sérum anti **Rh**, qui a servi de base aux premières expériences, avait des propriétés agglutinantes chez 85 % des individus. A la suite des travaux signalés ci-dessus, il a été classé dans la nouvelle catégorie **Rh**$_0$, pour le distinguer des groupes suivants :

1° Groupe **Rh'** englobant une variété de sérums rencontrés dans le sang de femmes ayant conçu des enfants atteints de la maladie hémolytique et dans celui de sujets polytransfusés **Rh** négatif. Ces sérums ne provoquent l'agglutination que sur 70 % des cas envisagés;

2° Groupe **Rh"** comprenant le sérum d'autres femmes de sang **Rh** négatif qui n'agglutine que dans la proportion de 30 %;

3° Groupe **St** concernant les sérums de femmes **Rh** positif qui ont eu des enfants atteints de la maladie hémolytique et agglutinant 80 % des sérums, pris au hasard, notamment tous les sérums **Rh** négatif.

Ces divers groupes sont indépendants entre eux, de même qu'ils le sont à l'égard des groupes sanguins **A, B, O, M, N, P,** dont il a été question dans le paragraphe précédent.

On voit par là toute l'étendue et la diversité des classifications possibles dans les réactions sanguines de l'espèce humaine.

Hypothèse de Fisher.

En janvier 1944, Fisher remarqua que chaque fois qu'il y avait réaction positive avec le sérum **St**, il y avait réaction négative avec le sérum anti **Rh'** et il supposa que les antigènes

révélés par ces anti sérums étaient allélomorphes ou plutôt que ces antigènes venaient de couples allélomorphes, c'est-à-dire opposés deux à deux.

Partant de cette première idée, il pensa que les sérums anti **Rh**$_0$ et anti **Rh″**, dont les réactions n'étaient pas opposées, pouvaient avoir des allélomorphes non encore décelés.

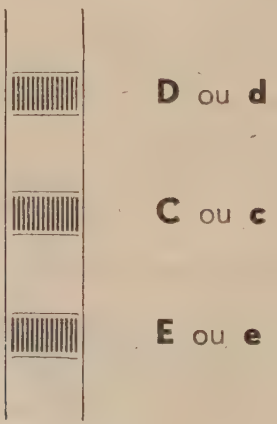
Fisher établit la nouvelle nomenclature suivante :

Anti **Rh′** = anti **C**,
Anti **Rh**$_0$ = anti **D**,
Anti **Rh″** = anti **E**,
Sérum **St** = **C**

C, D, E sont les gènes qui ont comme allélomorphes **c, d, e.**

Dans l'hypothèse de Fisher, complétée par R.-R. Race, le remplacement de **C, D, E,** par **c, d, e,** ne signifie pas l'absence d'antigène, mais la présence d'un autre antigène allélomorphe anti **c**, anti **d**, anti **e.**

D'autre part, l'étude de l'hérédité montre que ces trois gènes sont transmis ensemble. On peut affirmer qu'ils se trouvent sur le même chromosome et on pense qu'ils sont bien dans l'ordre schématisé par la figure :



Cette hypothèse a permis d'établir le tableau suivant qui indique les réactions des divers sérums entre eux :

ANTISERUMS		NOMS DES GENES							
	FISHER. .	cDe	cde	cDE	cdE	CDe	Cde	CDE	CdE
	WIENER. .	Rh_0	rh	Rh_2	Rh″	Rh_1	Rh′	Rh_z	Rh_y
Anti C ou Anti Rh′		—	—	—	—	+	+	+	(+)
Anti D ou Anti Rh_2		+	—	+	—	+	+	+	(—)
Anti E ou Anti Rh″		—	—	+	+	—	—	+	(+)
Anti c ou Sérum St		+	+	+	+	—	—	—	(—)
Anti d.		(—)	(+)	(—)	(+)	(—)	(—)	(—)	(—)
Anti e.		+	+	—	—	+	+	—	(—)

Dans ce tableau de synthèse, les réactions encadrées sont celles qui étaient déjà établies par les travaux de WIENER, dont la nomenclature est différente de celle adoptée par FISHER.

Les réactions entre parenthèses n'ont pas été déterminées sérologiquement.

Les travaux de MOURANT lui permirent de déceler, en 1945, chez un polytransfusé, un sérum qu'il identifia au sérum anti e prévu par FISHER. Il reste à découvrir le sérum anti **d.**

En désignant par les lettres , △, H les anticorps réagissant avec les gènes **C, D, E,** et par les lettres γ, δ, η, ceux correspon-

dant aux gènes **c, d, e,** R.-R. RACE a établi le tableau reproduit ci-après :

Antigènes des Erythrocytes	ANTISERUMS					
	Anti Rh_1	Anti Rh	Anti Rh_2		St	
	Γ	Δ	H	γ	δ	η
CDE. . . .	+	+	+	—	—	—
CDe. . . .	+	+	—	—	—	+
CdE. . . .	+	—	+	—	+	—
Cde. . . .	+	—	—	—	+	+
cDE. . . .	—	+	+	+	—	—
cDe. . . .	—	+	—	+	—	+
cdE. . . .	—	—	+	+	+	—
cde. . . .	—	—	—	+	+	+

Les anticorps γ et η n'ont pu être découverts.

Un autre anticorps a été décrit par R.-R. RACE, MOURANT et CALLENDER. C'est l'anticorps C^w, allélomorphe de **Cc** qui, en Angleterre, a été trouvé dans la proportion de 1 %. Ces auteurs ont démontré que les sérums anti **C** étaient aussi anti C^w, ce qui, tout en expliquant certaines divergences dans les réactions des sérums anti **C**, reste encore énigmatique.

STRATTON a décrit, en 1946, un troisième allélomorphe de **D** qu'il appelle D^u et que l'on peut considérer comme étant à **D** ce que C^w est à **C**.

Nous signalons encore la découverte de trois nouveaux antigènes indépendants de **A, B, O, M, N, P,** ou **Rh** : Les antigènes Lutheran, Levay, Kell.

MOURANT, dans sa conférence au Centre National de Transfusion Sanguine, a fait allusion à un quatrième anticorps sur lequel il travaille.

Ces faits nouveaux n'infirment pas la théorie de FISHER et ils offrent un gros intérêt génétique en montrant que tous les anticorps ne sont pas encore découverts. Il est donc prudent de ne pas faire, chez un même malade, des transfusions répétées avec le sang d'un même donneur.

Hérédité des groupes sanguins.

Groupes A, B, O. — A l'heure actuelle, on se rallie à la théorie de BERNSTEIN qui définit ainsi les lois de l'hérédité des groupes **A, B, O** :

1. Les caractères **A** et **B** ne peuvent apparaître chez les enfants que s'ils existent chez les parents;

2. Ils peuvent manquer chez les enfants même s'ils existent chez les parents;

3. Des parents de groupe **O** ne peuvent avoir que des enfants du groupe **O**;

4. Des parents **AB** ne peuvent avoir des enfants **O**.

Pour les sous-groupes de **A** on sait que A_1, A_2 et **B** sont dominants par rapport à **O**, et que A_1 domine A_2.

Le tableau suivant, cité par BESSIS (1), résume ces notions:

GROUPE DES PARENTS	GROUPE POSSIBLE DES ENFANTS	GROUPE DES PARENTS	GROUPE POSSIBLE DES ENFANTS
O × O	O	A_2B × O	A_2, B
A_2 × O	O, A_2	A_1B × O	A_1, B
A_1 × O	O, A_1, A_2	A_2B × A_2	A_2, B, A_2B
A_2 × A_2	O, A_2	A_2B × A_1	A_1, A_2, B, A_1B, A_2B
A_1 × A_2	O, A_1, A_2	A_1B × A_2	A_1, B, A_2B
A_1 × A_1	O, A_1, A_2	A_1B × A_1	A_1, B, A_1B, A_2B
B × O	O, B	A_2B × B	A_2, B, A_2B
B × B	O, B	A_1B × B	A_1, B, A_1B
A_2 × B	O, A_2, B, A_2B	A_2B × A_2B	A_2, B, A_2B
A_1 × B	O, A_1, A_2, B, A_1B, A_2B	A_1B × A_2B	A_1, B, A_1B, A_2B
		A_1B × A_1B	A_1, B, A_1B

(1) BESSIS (M.) - Maladie Hémolytique du Nouveau-Né, p. 18, Paris, Masson & Cie.

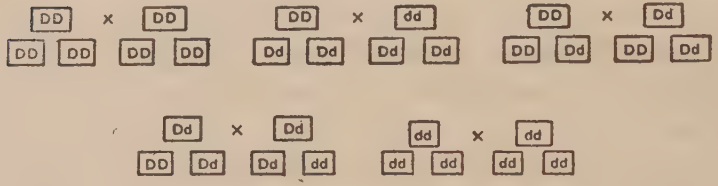
Groupes M, N. — Ces groupes se transmettent comme deux allélomorphes sans dominance.

Groupe Rh. — WIENER pense que **r, R′, R″, R₀, R₁** et **R₂** (abréviations des génotypes par suppression de **h**) sont sur un même locus chromosomique. FISHER pense qu'il y a trois couples d'antigènes allélomorphes.

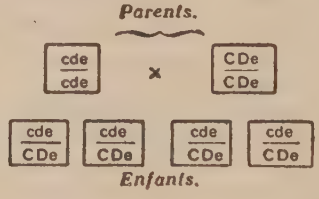
Pour simplifier, on peut dire que chacun des groupes **Rh** se transmet comme un couple allélomorphe.

On peut avoir, par exemple, pour **Rh** standard (D) (1) :

Hérédité des groupes Rh.



Il est admis que **C, D, E,** sont liés sur un même chromosome et que les combinaisons génétiques des parents sont héritées ensemble, sauf crossing-over.



Les numérateurs et dénominateurs indiquent ce que chaque enfant a reçu de ses parents.

La découverte de ces groupes **Rh** et l'étude de leur hérédité a été mise en pratique pour l'identification des jumeaux et des criminels ainsi que dans les recherches en exclusion de paternité.

Dans une conférence sur l'étude génétique des groupes sanguins, R.-R. RACE déclare : « Je suis persuadé qu'avant longtemps la plupart des chromosomes humains seront étiquetés comme correspondant à tel ou tel groupe sanguin. »

(1) BESSIS (M.). Maladie Hémolytique du Nouveau-Né; Paris, Masson et Cie. Tableaux de la page 19.

LA MALADIE HÉMOLYTIQUE DU NOUVEAU-NÉ OU L'ÉRYTHROBLASTOSE-FŒTALE; ISO-IMMUNISATION DE LA MÈRE

Les études relatives aux groupes sanguins et en particulier la découverte du facteur **Rh** ont éclairé d'un jour nouveau l'étiologie d'un groupe de syndromes qui frappent certains nouveau-nés.

RAUTMANN, en 1912, insiste sur le fait que l'érythroblastose pouvait être considérée comme le symptôme commun de ces affections qu'il désigna sous le terme général d'érythroblastose-fœtale.

Cette dénomination englobe un certain nombre d'états cliniques se rattachant à la maladie hémolytique du nouveau-né et liés à l'iso-immunisation de la mère :

— Anémie grave idiopathique du nouveau-né ou maladie d'Ecklin;

— Ictère grave familial ou maladie de Pfannenstiel;

— Anasarque fœto-placentaire ou maladie de Schridde;

— Avortements, accouchements prématurés d'enfants mort-nés.

Les trois premiers aspects, qui forment la triade classique de cette maladie, peuvent se succéder, alterner et coexister dans la descendance d'un même couple.

Ces formes, quoique disparates, présentent cependant certains points communs :

1° Leur caractère familial, non héréditaire, et leur alternance dans une même lignée;

2° Leur base anatomo-pathologique identique.

CARACTÈRE FAMILIAL

De nombreuses observations sont démonstratives. PLAUT, en 1932, publie le cas d'une famille de quatre enfants dans laquelle le premier est normal, le deuxième meurt d'ictère grave, le troisième est atteint d'anasarque et le quatrième succombe à un ictère grave.

Mme LANGLE, en 1932, rapporte l'histoire d'une famille de douze enfants dont seul le premier était sain. Les onze suivants meurent d'anasarque ou d'ictère grave.

On pourrait multiplier les exemples et tous montreraient que l'histoire du couple est schématiquement la suivante :

Le premier enfant est presque toujours indemne, dans 92 % des cas, d'après JAVERT;

Le second est atteint légèrement d'une anémie aiguë curable;

Le troisième, d'une anémie érythroblastique avec ictère;

Le quatrième meurt d'ictère grave;

Le cinquième, d'anasarque, etc...

C'est la maladie des derniers nés.

Après une étude portant sur cinquante familles et deux cent vingt-cinq grosseses, BESSIS a établi, en 1946, le tableau que nous donnons à la page suivante.

La gravité de la maladie augmente donc avec le rang de la grossesse et les trois types décrits se retrouvent dans une même famille.

Cependant, cette maladie n'a pas un caractère héréditaire et, à de rares exceptions près, les recherches dans l'ascendance n'ont pas permis de la déceler.

L'étiologie de ces syndromes permet d'expliquer, dans la majorité des cas, les exceptions constatées dans cet ordre de gravité croissante de l'affection.

RANG des Grossesses	BIEN portants	ANEMIES aigues	ANÉMIES érythroblastique	ICTERES graves	MORT-NÉS	FAUSSES couches	TOTAL des grossesses
1er	32	6	0	2	3	6	49
2e	18	6	2	17	3	3	49
3e	7	3	3	15	4	5	37
4e	5	1	0	7	10	6	29
5e	3	0	0	8	9	4	24
6e	1	0	1	5	7	1	15
7e	2	0	0	2	3	0	7
8e	0	0	0	2	1	0	6
9e	0	0	0	1	3	1	5
10e	0	0	0	0	0	1	1
11e	0	0	0	0	0	1	1
12e	0	0	0	1	0	0	1
13e	0	0	0	1	0	0	1
						TOTAL..	225

BASE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Avant d'aborder ce second point, il est bon de rappeler certaines connaissances sur l'embryogénie érythrocytaire.

L'hématopoïèse peut se diviser en trois phases :

— La phase embryonnaire qui va jusqu'au troisième mois de la vie intra-utérine;

— La phase prémédullaire qui voit entrer en jeu le foie et la rate;

— La phase médullaire qui, dès le quatrième mois, fait de la moelle le seul centre d'activité hématopoïétique durable.

Le foie jusqu'au septième mois et la rate jusqu'au neuvième, contiennent des érythroblastes qui donnent les hématies; mais dès que la moelle se substitue à eux, elle devient le seul centre producteur d'érythroblastes.

C'est seulement lors d'irritation pathologique ou expérimentale que le foie et la rate reprennent leur activité.

D'après WINTROBLE, l'enfant normal, à sa naissance, possède au maximum 0,2 % d'hématies nucléées dans le sang.

Les érythroblastes, en se chargeant d'hémoglobine, de basophiles, deviennent polychromatophiles, puis acidophiles et perdent leur noyau.

Donc, la présence, à un taux élevé dans le sang, d'érythroblastes, indique une insuffisance de maturité érythrocytaire.

Dans les trois types de maladie, on note, comme nous le verrons dans l'étude clinique, une augmentation allant jusqu'à 50 % dans l'anasarque et 10 % dans l'anémie, du taux des érythroblastes aux divers stades de leur évolution.

De plus, dans l'anasarque et l'ictère, la moelle présente une hyperactivité érythropoïétique. Des foyers hématopoïétiques existent, non seulement dans le foie et la rate, mais encore dans certains organes qui ne jouent normalement aucun rôle dans l'hématopoïèse.

Il ne fait plus aucun doute que ces trois syndromes sont liés par une cause identique.

Nous allons en faire une étude anatomo-clinique avant d'examiner l'étiologie.

ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE

ANASARQUE FŒTO-PLACENTAIRE

Décrit en 1910 par SCHRIDDE, c'est VAN GIERCKE qui, en 1927, énonce l'idée, confirmée par la suite, de la parenté de l'anasarque avec l'ictère grave.

Dans la plupart des cas, les enfants meurent prématurément, ou l'on se trouve en présence d'un fœtus mort et macéré, ou d'un mort-né.

L'accouchement est difficile par suite de l'augmentation du volume du fœtus.

Le placenta est hyperplasié et présente une infiltration œdémateuse des villosités. Les vaisseaux fœtaux, élargis et entourés d'œdème, contiennent des globules rouges nucléés. Son poids est augmenté de façon très considérable.

L'enfant est blafard, parfois cyanosé, avec des suffusions sanguines sur ses téguments.

Les diamètres de la tête, très augmentés surtout dans la région occipitale, donnent à la face un aspect de pleine lune.

Le reste du corps est œdématié et l'abdomen est distendu par l'ascite.

L'autopsie révèle une peau molle, présentant le signe du godet, des muscles comparables à la chair du poisson, un hydrothorax, un hydropéricarde, un hydropéritoine.

Le foie atteint 200 à 300 grammes au lieu de 125 grammes; la rate également pèse de 25 à 45 grammes au lieu de 10 grammes. Le cœur est volumineux, pâle, infiltré, et les poumons sont souvent atélectasiés.

Examen microscopique.

Sang. — Anémie faible; d'après Pehu, 3.500.000 à 5.000.000 de globules par mm³ avec 80 % d'hémoglobine.

Les formes anormales nucléées de la série rouge représentent 50 à 70 % des cellules nucléées. Ce sont surtout des érythroblastes à tous les stades évolutifs, depuis les basidophiles jusqu'aux acidophiles.

Les leucocytes sont nombreux, avec des formes immatures. Van Giercke employait le terme de leucoérythoblastose.

Foie. — Amincissement des travées hépatiques dont les cellules sont comprimées.

Augmentation du volume des cellules de Küppfer chargées de pigments ferriques.

Dilatation des vaisseaux sanguins, des lobules et des espaces portes.

Présence dans les travées et espaces portes d'îlots hématopoïétiques renfermant des éléments de la série rouge à tous les âges, ainsi que les éléments de la série blanche à tous les stades.

Rate. — Follicules de Malpighi en nombre restreint.

Foyers hématopoïétiques semblables à ceux du foie.

Les vaisseaux contiennent des éléments rouges mûrs, mais beaucoup de formes jeunes.

Rein. — Pas de néphrite, mais présence de foyers hématopoïétiques entre corticale et médullaire.

Notons enfin qu'on peut retrouver les signes de métaplasie myéloïde dans le poumon, les ganglions lymphatiques et le thymus.

Moelle osseuse. — Prélevée par ponction tibiale, elle est le siège d'une intense activité érythropoïétique et on y trouve des cellules jeunes, mais peu de formes blanches.

Cerveau. — Très peu altéré.

En résumé, l'anasarque fœto-placentaire se caractérise par :

— Un fœtus mort ou mort-né, distendu par un œdème généralisé à tous les organes;

— Des foyers hématopoïétiques aberrants.

ICTÈRE GRAVE

L'ictère grave a été individualisé par KORMIN en 1902. PFANNENSTIEL fut, en 1908, le premier à en faire une étude complète et à émettre l'idée qu'il s'agissait d'une affection due à une « malformation fonctionnelle ».

VAN GIERCKE retrouve, en 1921, les anomalies sanguines et viscérales décrites dans l'anasarque et établit, en 1930, les liens entre ces deux syndromes.

Depuis, de nombreux travaux allemands, hollandais, américains et français ont enrichi nos connaissances sur cet ictère.

Tout ici se passe normalement et l'enfant naît à terme, parfaitement normal.

On signale une teinte jaunâtre du liquide amniotique et du *vernix caseosa*.

Au bout de quelques heures, un ictère, qui va foncer rapidement, frappe le nouveau-né, qui rend cependant un méconium normal.

L'ictère peut débuter avant la première tétée mais, ainsi que le fait remarquer CATHALA, on a, dans certains cas, « l'impression que c'est la première prise de lait qui, brusquement, a provoqué un déséquilibre jusque-là latent ».

Mais, dès le premier, le deuxième et parfois le troisième jour seulement, l'enfant manque de vivacité; une torpeur singulière lui fait refuser le lait et tout liquide.

Parfois il est agité, le visage douloureux, le cri plaintif.

On note une hépatomégalie et une splénomégalie intenses, parfois vues dès la naissance, comme s'il s'agissait « d'une altération viscérale qui se serait développée *in utero* » (CATHALA).

Le premier et le deuxième jour, la température est normale, puis elle augmente en même temps que l'ictère se fonce.

L'urine est cholurique avec urobiline et bilirubine.

En deux ou trois jours, le visage se flétrit, l'enfant s'affaiblit, la respiration devient rapide, superficielle.

Un pouls filant, l'amène doucement à la mort du troisième au cinquième jour de sa naissance.

Parfois on note des hémorragies diverses : purpura, omphaloragies, mœlena, mais sous forme de syndrome.

Il peut vivre dans cet état deux ou trois semaines. La guérison spontanée est très rare.

Ictère nucléaire.

L'ictère nucléaire présente une complication fréquente de l'ictère grave.

C'est le *kernictérus* des Allemands. Signalé la première fois par ORTH en 1875, il fut étudié en 1903 par SCHMORL, puis par de nombreux autres auteurs. Certains pensent qu'il n'est pas l'apanage exclusif de l'ictère grave et qu'il serait très souvent un ictère septique. PELLEGRINI, dans une thèse soutenue en 1943, parle de colibacillose septicémique.

Quoi qu'il en soit, cette forme nerveuse se manifeste dans l'ictère grave du nouveau-né.

Elle apparaît du troisième jour à la fin de la troisième semaine, mais surtout vers le quatrième jour.

D'après PEHU, le premier signe se révélerait par de l'abattement, de la somnolence, par une « sidération » des centres nerveux vitaux. Mais il semble que la première manifestation soit celle recherchée systématiquement aujourd'hui : rejet de la tête en arrière suivi d'un opisthotonos. Les autres symptômes se présentent sous la forme de convulsions peu intenses, en général : nystagmus, contractions des muscles de la face et des lèvres.

On a signalé des cas de collapsus entrecoupés de secousses épileptiformes.

La température est basse.

Le nouveau-né manifeste une inappétence nette, des troubles de la déglutition et de la respiration (respiration de Cheynes-Stokes). L'opisthotonos s'affirme et la raideur du dos devient considérable.

Si l'évolution le permet, on a une diathèse hémorragique (omphalorragie, hémorragies digestives).

La mort peut être brutale ou se produitre dans un collapsus progressif.

La guérison définitive est possible, mais très souvent, au bout d'un mois, il apparaît des séquelles qui ont fait penser à une origine syphilitique de la maladie.

On constate alors des signes d'arriération physique et intellectuelle. L'enfant se développe mal, ne marche que très tard, ne tient pas sa tête droite, présente de la débilité intellectuelle, parfois des troubles oculaires, tels que la cataracte zonulaire signalée par HOFFMANN et HAUSSMAN.

La vie de ces enfants est le plus souvent abrégée par une maladie intercurrente qui, chez eux, revêt une allure très grave.

Ces signes d'ictère nucléaire ne sont pas toujours aussi manifestes et BESSIS pense que beaucoup d'enfants atteints d'ictère grave meurent de lésions nerveuses, même si cliniquement ils n'en présentent pas les manifestations évidentes.

D'après les statistiques qu'il a dressées, l'ictère nucléaire apparent ne se rencontre que dans 20 % des cas d'ictère grave.

Examen du sang.

L'érythroblastose constitue le témoin principal de cette maladie et règle, en partie, le pronostic. Mais, il faut noter que, dans des cas exceptionnels d'évolution fatale, le taux des érythrocytes est normal et, inversement, on peut rencontrer des formes bénignes avec une augmentation considérable des érythrocytes circulants.

Dans l'ictère grave, le taux des globules est normal à la naissance; mais il décroît brusquement vers les troisième ou quatrième jour après l'apparition de l'ictère.

Cette anémie retardée peut entraîner la mort.

Le chiffre des éléments nucléés oscille entre 12 et 30.000.

La moitié correspond à des éléments de la série blanche immatures : myélocytes, métamyélocytes et même myéloblastes.

Ces éléments atteignent parfois le taux de 100.000 par millimètre cube et les anciens auteurs parlaient d' « érytro-leucoblastose » ou « leucémie fœtale ».

Dans la série rouge on trouve tous les stades évolutifs des érythroblastes et, dans les formes les plus graves, les érythroblastes basophiles et les proérythroblastes dominent.

On note une nette anisocytose et de la poïkylocytose.

Dans certains cas publiés par MESSER, THOMAS, Mme LANGE, PEHU, ARONDEL, CLÉMENT et GODLEWSKI, l'érythroblastémie n'existait pas, l'érythroblastose étant uniquement viscérale.

Examen du sang frais.

A l'examen microscopique du sang frais, on a constaté que les rouleaux d'hématies ne se forment plus normalement. Il semble qu'une agglutinine froide ou un anticorps entrave les mouvements des globules sans les agglutiner.

Au bout de quelques heures, certains globules se déforment en oursins avec des épines, d'autres prenant la forme de trèfles tri ou quadrifoliés, ne sont que des réticulocytes.

Quelques heures après, en donnant de légères secousses à la lame, on remarque que les hématies ne suivent pas le courant une à une, mais se déplacent adhérentes les unes aux autres, comme une chaîne de streptocoques.

L'examen à l'ultramicroscope montre la présence d'un fil hyalin unissant les globules qui s'étirent en fuseaux. Il est à remarquer que les globules conservent alors cette forme sous l'agitation de la lame.

Il est possible que cette déformation en fuseaux soit le résultat de l'étirement provoqué, lors de la confection du frottis, entre deux hématies voisines sensibilisées.

Lésions.

Foie. — Dans l'ictère grave, à la période d'état, le foie, très volumineux, présente parfois des hémorragies en surface.

Les cellules hépatiques, peu modifiées, sont envahies par une surcharge biliaire extraordinaire. Abt a signalé l'obstruction des canalicules biliaires par des thrombus, mais Bessis ne l'a jamais constaté.

Les capillaires, par contre, très dilatés, occupent cinq à six fois leur volume habituel. Ils sont bourrés de globules rouges et surtout d'érythroblastes.

Les cellules de ces capillaires sont hyperplasiées et les cellules de Küppfer sont abondantes et turgescentes.

La troisième caractéristique du foie est la présence de nombreux foyers hématopoïétiques, enchâssés entre les cellules hépatiques.

Après une quinzaine de jours de maladie, ces lésions sont atténuées par la surcharge intracellulaire.

Notons enfin que certains auteurs ont signalé des cirrhoses infantiles post-ictériques sur des sujets ayant atteint l'âge de un à trois ans.

Rate. — Considérablement hypertrophiée, la rate présente une hyperplasie des cellules du système réticulaire qui se développent en fibroblastes et en cellules macrophages.

Les capillaires, très dilatés, sont bourrés d'érythroblastes.

La surcharge pigmentaire est surtout constituée par les pigments ferrugineux et biliaires.

Reins. — Les reins présentent des lésions discrètes et des hématies nucléées circulant dans les capillaires. Trois observations de reins sclérokystiques ont été rapportées.

Moelle osseuse. — L'hyperplasie de la moelle osseuse se complète d'un rapport érythroleucocytaire inversé et très élevé.

Les autres organes sont normaux. On a signalé seulement, dans les cas graves, des îlots érythroblastiques disséminés dans tous les organes.

Centres nerveux. — Dans le cas d'ictère nucléaire, les lésions caractéristiques ne sont nettes qu'à la coupe.

Les noyaux gris centraux offrent une coloration jaune d'or intense qui n'est pas altérée par le formol.

L'écorce cérébrale est normale, mais le cervelet est souvent coloré ainsi que les noyaux des nerfs sensitifs du bulbe.

A côté, et souvent associée à cette pigmentation, dont l'explication est encore incertaine, on note une dégénérescence trouble des cellules.

ANÉMIE ÉRYTHROBLASTIQUE DU NOUVEAU-NÉ

L'anémie érythroblastique du nouveau-né a une individualité assez vague, car il existe une gamme variée d'ictères et d'anémies. Souvent cette anémie s'intrique avec des symptômes d'ictère. Ce qui la caractérise, c'est surtout son évolution naturelle vers la mort.

Certains enfants présentent, vers le sixième jour seulement, une pâleur de linge qui s'accentue de jour en jour du fait de l'abaissement du nombre des globules rouges qui tombe de 6.000.000 à 1.500.000.

D'autres manifestent, jusqu'au vingtième jour, un ictère allant de pair avec une anémie qui progresse, tandis que l'ictère disparaît.

On constate, en même temps qu'une augmentation du volume du foie et de la rate, une chute du nombre des globules qui se trouve ramené à 1.700.000.

L'érythroblastose varie entre 20 et 30 %.

C'est, en résumé, une forme dégradée de l'ictère grave dont les symptômes hématologiques sont les mêmes.

On obtient, dans cette anémie, des guérisons spectaculaires par des transfusions de sang.

ANÉMIE HÉMOLYTIQUE AIGUË SANS ÉRYTHROBLASTOSE ET ANÉMIE AIGUË CURABLE

Décrite de façon précise par Ecklin, en 1919, l'anémie hémolytique aiguë fit l'objet de nombreuses études avant la découverte du facteur **Rh**, notamment par Lelong et Joseph.

Ces auteurs ont signalé une entité clinique particulière : l'anémie aiguë curable qui n'offre aucun commémoratif et qui débute brusquement du cinquième au vingtième jour de la vie.

L'enfant est normal puis, brusquement, une déglobulisation intense donne une « pâleur de suaire » sans fièvre. L'appétit est conservé et le poids augmente lentement.

On peut noter une discrète splénomégalie et des traces d'urobiline dans les urines.

L'examen hématologique montre un chiffre très bas de globules rouges : un à deux millions, avec toujours une érythroblastose notable (dix à trente normoblastes pour cent). Cette érythroblastose se manifeste d'une façon intense dans la moelle.

La maladie évolue vers la guérison parfaite en huit semaines.

A côté de ce type pur, on décrit une forme où l'ictère apparaît dès le premier ou le deuxième jour, pour laisser la place, vers le douzième, à la pâleur intense de la forme précédente.

Lelong et Joseph signalent également une forme fruste, avec simple pâleur entre le deuxième ou quatrième jour, et une forme inapparente décelée seulement par un abaissement important du nombre des globules rouges.

ANÉMIE HÉMOLYTIQUE TARDIVE

Il s'agit d'anémies tardives apparaissant du quinzième au vingtième jour. Le nourrisson pâlit, présente une anémie importante, avec ou sans érythroblastose, mais avec augmentation de la bilirubine indirecte.

Des cas récents ont été décrits par Wiener et Julien Marie.

Le diagnostic n'est posé que par des examens sérologiques.

D'après une observation de Wiener, publiée en 1944, le lait maternel jouerait le rôle de vecteur d'agglutinines. Mais la question de l'absorption des agglutinines par la muqueuse gastro-intestinale n'est pas entièrement tranchée.

Des expériences de Bessis et Freixa, dont il sera fait état

dans un autre chapitre, et relatives à la maladie hémolytique expérimentale du rat nouveau-né, tendent à prouver le rôle du lait dans cette anémie.

AUTRES MANIFESTATIONS DE L'ISO-IMMUNISATION

En dehors de ces syndromes nets et dont l'étiologie ne fait plus aucun doute, certains auteurs ont voulu rattacher à l'iso-immunisation des cas pathologiques dont les causes ne sont pas nettement définies.

Il en est ainsi des fausses couches à répétition et notamment de celles survenant chez une jeune femme ayant eu le premier enfant bien portant, et dont les autres sont morts d'ictère grave ou d'anasarque.

Javert, en 1942, attribue à l'iso-immunisation des anomalies congénitales telles que bec de lièvre, perforation du voile du palais, hydrocèle.

Mais, en réalité, son opinion n'est pas entièrement fondée, car il ne lui était pas possible de poser, de façon absolue, le diagnostic de maladie hémolytique.

Skelton et ses collaborateurs ont conclu, de certaines observations, que l'iso-immunisation peut entraîner l'oblitération des canaux biliaires et provoquer des cirrhoses infantiles.

L'ictère physiologique qui frappe certains nouveau-nés ne serait pas, d'après les travaux de Witebsky, Langley, Stratton, une manifestation d'iso-immunisation due à des facteurs connus jusqu'ici. Cependant, Halbrecht a émis l'hypothèse, reprise par Wiener et ses collaborateurs, que l'ictère physiologique précoce ou *icterus præcox*, était dû à une immunisation légère aux facteurs **A** et **B**.

On a pensé que la pré-éclampsie avec albuminurie, œdème, azotémie, la toxémie de la grossesse, certaines hémorragies constatées chez la mère, étaient en liaison avec une iso-immunisation.

Mais cette opinion n'est pas encore nettement confirmée.

PHYSIO-PATHOLOGIE

Il est démontré maintenant, que la maladie hémolytique du nouveau-né, dans ses différentes formes, est due au fait que le sang de la mère a acquis le pouvoir de détruire les globules rouges du fœtus par la présence d'une agglutinine irrégulière.

A la conception, un spermatozoïde, contenant un antigène absent de l'ovule, transmet, en vertu de l'hérédité paternelle, cet antigène au fœtus.

Les échanges fœtus-mère, provoquent dans le sang de celle-ci la formation d'un anticorps qui, repassant dans le sens mère-fœtus, provoque chez ce dernier l'hémolyse et les différentes formes de la maladie hémolytique.

Les premiers antigènes incriminés furent les facteurs **Rh**; mais, depuis, la gamme de ces antigènes s'est enrichie et s'enrichit encore.

Les groupes **A, B, O**, peuvent être tenus pour responsables dans des cas très rares et on a décrit un cas imputable à l'antigène **M.**

Mais, d'une façon générale, les statistiques montrent que dans 96 % des cas, l'antigène **Rh** et, plus particulièrement, l'antigène **Rh** standard sont à l'origine de la maladie.

Remarquons, sans l'expliquer, que l'antigène **Rh** est faiblement antigénique et qu'il n'existe qu'en faible proportion dans les globules rouges.

Les statistiques montrent que l'iso-immunisation au facteur **Rh** est plus fréquente lorsque le sang du mari et de la mère et le sang de la mère et du fœtus sont compatibles du point de vue des groupes **A, B, O.** Wiener pense que ce phénomène s'explique par le principe de la compétition des antigènes émis

par LANDSTEINER et suivant lequel, lorsqu'on injecte deux antigènes, l'organisme répond uniquement (ou plus fortement) pour l'un d'eux. Celui-ci est dit plus fort que l'autre. L'antigénicité pour le facteur **A** inhibe celle du facteur **Rh** et la maladie ne se déclare pas. Il est rare, pour des raisons encore inconnues, de voir la mère fabriquer des anti **A** puissants qui puissent traverser le placenta.

En conclusion, il faut, dans la généralité des cas, tenir le facteur Rh pour responsable de l'iso-immunisation, sans pouvoir en expliquer entièrement les causes.

Une autre inconnue se présente dans cette étude. Pourquoi n'y a-t-il pas iso-immunisation constante lors de grossesses hétéro-spécifiques, c'est-à-dire, lorsque la femme se classe en **Rh** négatif et l'enfant en **Rh** positif ? Cette question pose le problème de l'aptitude à former des anticorps.

D'après R.-R. RAGE et MOURANT, 5 % seulement des individus sont capables de fabriquer des anticorps.

Cette aptitude a des degrés : nulle pour certains individus, elle peut atteindre une extrême sensibilité chez certains autres, comme dans un cas décrit par CALLENDER, RACE et PAYKOC où le sujet développa, par transfusions, toute la série des anticorps connus.

WIENER a émis l'hypothèse de l'existence d'un couple de gènes allélomorphes **K** et **k**; **K** étant le gène d'aptitude maximum, **k** le gène normal. Cette hypothèse s'appuie également sur la constatation que la sensibilisation est familiale.

On ne peut, en pratique, déceler cette aptitude par un examen sérologique du sujet.

ÉTUDE DE L'ANTICORPS ANTI Rh

Nous allons maintenant étudier l'anticorps anti **Rh** sous ses différents aspects, et son passage à travers le placenta.

L'anticorps anti **Rh** se présente, le plus souvent, comme une agglutinine agissant sur les globules rouges *in vitro* mais ne provoquant leur hémolyse qu'*in vivo*.

Cohn, Witebsky, Sandor et Bessis ont montré qu'il fait partie, comme tous les anticorps, du groupe des globulines et ils l'ont isolé.

L'anticorps le plus fréquent est l'anti **Rh**$_0$ pur ou en association avec **Rh'**.

On le trouve à un taux variable dont la graduation n'est pas parallèle à la gravité de la maladie.

C'est dans la période de douze jours à trois mois suivant l'accouchement, que le taux en est le plus élevé et le plus facile à déceler. Il baisse à partir du deuxième mois et il peut disparaître pendant une nouvelle grossesse.

Le taux maximum qui ait été relevé est de 1/64.

Il existe des cas où l'agglutinine n'est décelable à aucun moment, ce qui a conduit à l'hypothèse qu'elle pouvait n'être qu'un témoin inconstant et transitoire d'un troisième anticorps.

Présence dans l'urine et dans le lait. — L'anticorps existe dans l'urine, notamment dans les cas d'albuminurie.

Witebsky signala, pour la première fois, sa présence dans le lait et Bessis l'y a trouvé onze fois sur vingt-trois examens. Il jouerait un rôle dans l'anémie néo-natale, mais il est détruit par l'ébullition.

L'anticorps incomplet et bloquant. — Si dans 80 % des cas l'agglutinine peut être mise en évidence dans le sérum de la mère, il arrive aussi qu'elle ne soit pas décelable. Wiener et R.-R. Race, chacun de leur côté, ont découvert un anticorps incomplet et bloquant.

Cet anticorps est fixé sur les stromas globulaires, mais il ne peut les agglutiner.

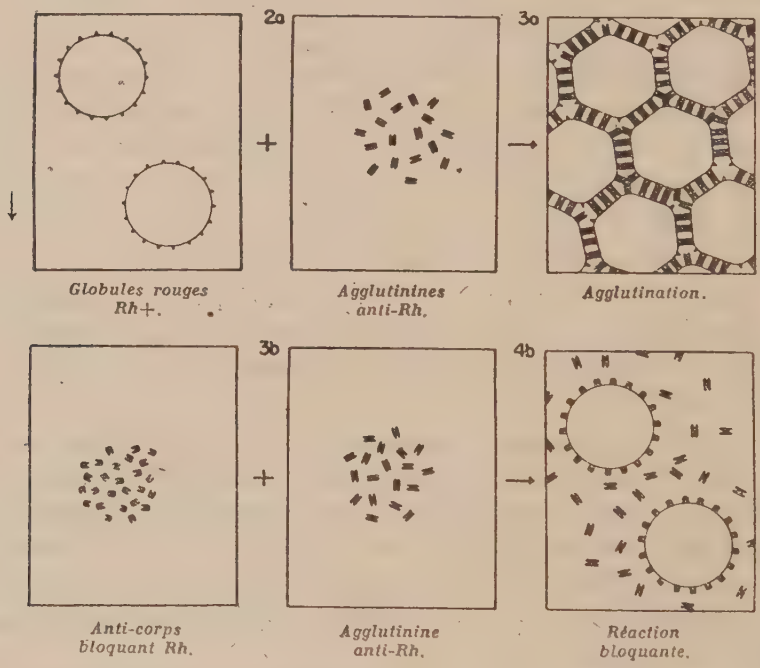
On peut démontrer sa présence de la manière suivante :

En mettant en contact, dans un tube, de l'anticorps bloquant, des globules rouges **Rh** positif et du sérum anti **Rh** agglutinan, on n'obtient pas l'agglutination normale et tout se passe comme si l'anticorps en question avait bloqué l'agglutination des hématies.

Wiener explique ainsi le fait :

Les agglutinines normales sont bivalentes, c'est-à-dire qu'elles ont deux valences qui s'adaptent spécifiquement à l'antigène **Rh**. Les globules rouges présentent à leur surface des agglutinogènes **Rh**. La bivalence des agglutinines leur permet de réunir deux agglutinogènes sur deux globules voisins. Le schéma de WIENER (1), reproduit ci-après, illustre clairement cette théorie.

Par contre, l'anticorps bloquant ou incomplet est univalent et, s'il peut se fixer sur un agglutinogène, il ne peut réunir deux agglutinogènes voisins.



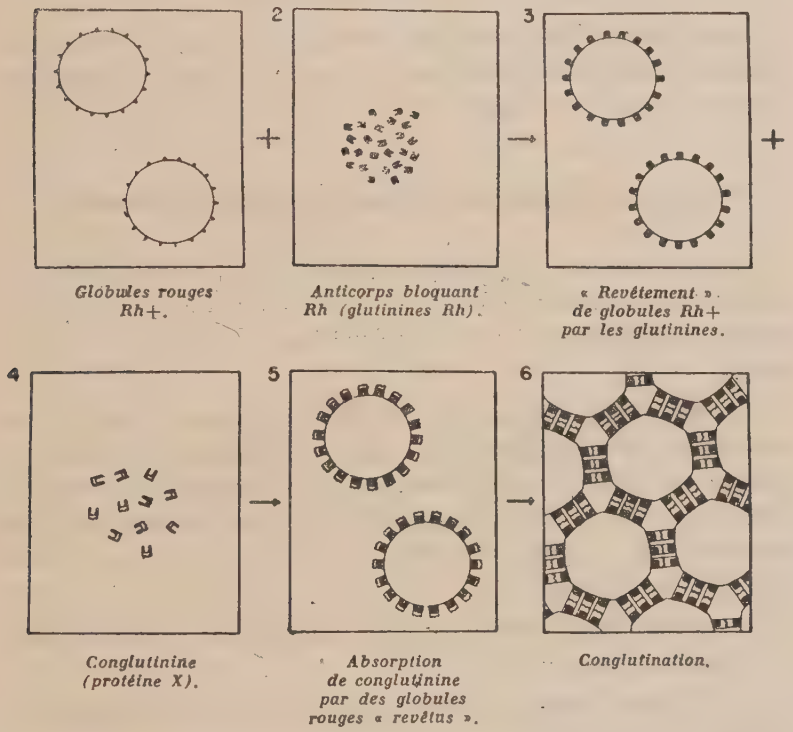
Mais si on met dans un tube un mélange de sérum contenant l'anticorps bloquant et une goutte de suspension de globules **Rh** positif, suspension faite en sérum homologue ou en solution concentrée d'albumine, on voit se produire l'agglutination.

---

(1) BESSIS (M.) - Maladie Hémolytique du Nouveau-Né, pp. 180-181, Paris, Masson & Cie.

Wiener pense que, dans cette agglutination, intervient un constituant protéinique spécial qu'il appelle conglutinine ou **X-protéine** et qui permet l'agglutination.

Il semble que l'anticorps bloquant se fixe sur l'agglutinogène et qu'ensuite la **protéine-X** soit absorbée par cet anticorps. C'est la propriété de cette agglutinine qui provoque l'agglutination.



Diluée en sérum physiologique, la **protéine-X** se dissocie en petites molécules et elle perd, de ce fait, son pouvoir agglutinant.

Coombs, Mourant et R.-R. Race ont trouvé un test encore plus sensible pour l'anticorps incomplet et bloquant.

Ils ont préparé un sérum anti-globuline, c'est-à-dire un sérum de lapin qui n'agglutine pas les globules rouges, mais seulement les globulines humaines.

Ce sérum anti-globuline est mis en contact avec les globules rouges lavés et préalablement traités avec un sérum que l'on suppose contenir un anticorps bloquant.

S'il y a agglutination, c'est que les globules rouges ont fixé une globuline constituant l'anticorps bloquant ou incomplet.

Si l'existence de l'anticorps incomplet est nettement établie, on ignore par contre les raisons de son action et les théories de WIENER nécessitent des précisions complémentaires.

Cet anticorps a été rencontré dans 11 % des cas examinés par BESSIS. DIAMOND et WIENER estiment qu'il signe une hyper-immunisation de la mère.

Formation des anticorps et passage à travers le placenta.

On sait que des injections intraveineuses ou intramusculaires répétées, déterminent la formation d'anticorps; mais on ignore le mécanisme de cette formation au cours de la grossesse.

WIENER estime que pendant le travail et la délivrance, il se produit des lésions placentaires qui permettent le passage de nombreux globules rouges fœtaux dans la circulation maternelle; en effet, le taux d'anticorps augmente peu pendant la grossesse, mais il se trouve porté au maximum quelques jours après l'accouchement.

En ce qui concerne le passage des anticorps, BESSIS pose les questions suivantes :

— Pourquoi certains anticorps passent-ils et non certains autres ?

— Pourquoi passent-ils tantôt pendant la grossesse, tantôt au moment du travail ?

— Quel est l'âge du fœtus lorsque ces anticorps agissent ?

— Quelle est la durée de cette action sur le fœtus ?

— Les anticorps anti **Rh** s'accumulent-ils, comme le dit WIENER, pour ne devenir actifs que lors de l'apparition d'une « **X-protéine** » ?

— Est-ce au contraire la perméabilité placentaire qui change aux différentes périodes de la grossesse ?

— Existe-t-il un mécanisme protecteur contre les agglutinines, qui décroîtrait au cours de la grossesse pour être nul à l'accouchement (BROMAN) ?

Ce sont autant de problèmes qui restent à résoudre pour instituer une thérapeutique infaillible.

En résumé, pour qu'il y ait maladie hémolytique du nouveau-né, il faut :

1° Que la mère et le fœtus aient un groupe sanguin différent surtout vis-à-vis du groupe **Rh**;

2° Que la mère ait une aptitude spéciale pour être sensibilisée;

3° Que le taux des anticorps ou leur nature soient suffisants pour déclancher la maladie;

4° Que le placenta soit perméable à ces anticorps.

DIAGNOSTIC

Dans ce chapitre, nous n'envisagerons que le diagnostic sérologique qui présente, seul, des données certaines sur l'iso-immunisation.

Ce diagnostic sérologique a pour but de mettre en évidence, dans le sang maternel, une agglutinine irrégulière qui agglutine le sang du mari.

Même en l'absence d'anticorps **Rh** dans le sérum de la mère, le diagnostic est probable si son sang est Rh négatif, le sang du père Rh positif et si elle a déjà eu des enfants atteints de la maladie hémolytique.

Il convient donc d'exposer ici les méthodes utilisées pour déceler les anticorps responsables de cette maladie.

La détection des groupes **A, B, O**, est connue; elle se fait, de façon la plus sûre, par la méthode des tubes où les sérums anti sont mis en présence des globules à tester. Les dilutions variables des sérums permettent le dosage des agglutinines anti **A** et anti **B.**

Détermination des groupes Rh.

Préparation du sérum anti Rh. — Primitivement, on utilisait le sérum de lapin ou de cobaye préparé par l'injection d'hématies de *Macacus Rhesus*. Actuellement on emploie les sérums de mères ayant eu des enfants érythroblastiques.

Ce sérum est inactivé par chauffage pendant une demi-heure à 56°. On absorbe les agglutinines anti **A** et anti **B** en mettant, sept fois de suite, 3 centimètres cubes de culot globulaire parfaitement lavé de globules **A** et **B, Rh** négatif, avec un centimètre cube de sérum à absorber pendant une heure et on vérifie.

On dose les agglutinines anti **Rh** du sérum ainsi traité que l'on conserve à — 20° sans addition de merthiolate.

Recherche du groupe Rh. — Mettre une goutte de sérum test anti **Rh** dans autant de tubes à essai qu'il y a de sangs à tester plus deux.

Verser dans chaque tube une goutte de la suspension en sérum physiologique de globules rouges à tester, et dans les deux tubes témoins, une suspension de globules connus Rh positif et Rh négatif.

Ces gouttes sont calibrées par une pipette Pasteur lavée après chaque prise.

Les tubes agités sont placés en étuve à 37° pendant une heure.

La lecture se fait à l'œil nu ou au microscope, de préférence.

Le sang est dit **Rh** positif si on constate sur la plaque plusieurs amas volumineux; il est **Rh** négatif si les globules sont séparés.

Recherche d'agglutinine anti Rh. — On met en présence une série de tubes contenant autant de sangs différents **Rh** positif et **Rh** négatif connus, une goutte du sérum à tester inactivé, et une goutte de suspension de globules connus **Rh+** *et* **Rh—** du groupe **O.** On lit l'agglutination après avoir placé les tubes pendant une heure dans une étuve à 37°.

On opère sur du sang appartenant au groupe **O** pour éviter les réactions possibles dans le système **A, B, O.**

Le dosage se fait en disposant d'une série de tubes dont les dilutions en sérum à tester sont opérées dans un ordre croissant.

La détermination des groupes du système **Rh** se fait de la même manière que celle du groupe **Rh** standard, en utilisant les sérums correspondants.

De même, pour la détermination de la nature des agglutinines d'un sérum, on utilise une série de suspensions de globules témoins connus.

Recherche de l'anticorps incomplet.

Nous avons trois méthodes à notre disposition :

1° *Méthode Wiener-Race.* — Premier temps : Mettre une goutte de suspension de globules connus **Rh** positif en contact avec une goutte du sérum à tester inactivé. Passer à l'étude à 37° pendant une heure.

Deuxième temps : Ces globules ainsi traités sont remis à l'étuve après addition d'une goutte de sérum agglutinant standard anti **Rh.**

S'il n'y a pas agglutination, c'est que le sérum suspect contenait un anticorps incomplet.

2° *Méthode de Wiener ou de conglutination.* — Dans cette méthode on utilise les suspensions globulaires, non en sérum physiologique, mais en sérum humain, ce qui apporte une substance nommée « conglutinine » qui suffit à sensibiliser les globules à l'action d'une agglutinine faible ou incomplète.

3° *Méthode de Coombs-Mourant-Race.* — Cette méthode est la plus sensible et la plus spécifique des trois.

Le sérum suspect est mis en contact à l'étuve pendant trente minutes avec une goutte de suspension de globules Rh positif.

Ces globules, soigneusement lavés pour les débarrasser de toute trace de sérum humain, sont mis dans du sérum physiologique et soumis à l'action d'un sérum de lapin anti-globuline humaine, pendant une heure, à l'étuve à 37°.

S'il y a agglutination, c'est que le sérum testé contenait un anticorps incomplet.

Ces méthodes nécessitent une grande pratique et exigent que l'on s'entoure de tubes témoins convenablement choisis.

Touts ces techniques sont indiquées de façon très précise dans la *Revue d'Hématologie,* tome I, n° 1 (1946).

Tests biologiques.

Nous venons d'exposer les méthodes capables de déceler l'isoimmunisation lorsqu'il y a présence d'agglutinines ou d'anticorps incomplets; mais, il est des cas où ni l'un ni l'autre ne

sont décelables et, pourtant, l'histoire clinique suggère le diagnostic de maladie hémolytique.

Ainsi, pour le confirmer, on a recours aux tests biologiques.

Test biologique de Wiener. — Ce test consiste en une injection intraveineuse de 50 cm^3 d'un sang auquel le patient est supposé sensibilisé.

On compare la couleur du plasma avant et après cette injection, de manière à vérifier si le sang a été ou non hémolysé.

On peut renouveler l'injection en cas de doute.

Test biologique de réactivation. — Le test de Wiener pouvant déterminer des accidents, Bessis a proposé le test suivant:

On pratique, tous les trois jours, des injections intraveineuses de 1/2 cm^3 de sang O contenant l'antigène contre lequel le patient serait sensibilisé.

En général, la deuxième ou troisième injection provoque l'apparition ou l'augmentation du taux des agglutinines sur les sujets déjà iso-immunisés.

Ce test ne présente aucun danger et on a pu répéter douze injections consécutives sans déterminer d'accident.

De plus, ces injections n'ont pas fait apparaître de maladie plus grave chez les enfants ultérieurs que chez les enfants antérieurs.

Beaucoup d'entre eux ont pu être sauvés par l'accouchement prématuré et l'exsanguino-transfusion.

PRONOSTIC

Le pronostic varie avec les différentes formes cliniques. D'après les statistiques données par **Bessis** :

— L'anasarque entraîne 100 % de mortalité;

— L'ictère grave entraîne 72 % de mortalité générale, se décomposant ainsi :

96 % chez les enfants non soignés.

57 % chez les enfants traités par transfusions de sang **Rh** inconnu.

37 % chez ceux traités par transfusions de sang du type **Rh** compatible; ce pourcentage est réduit à 20 % si l'enfant est traité par exsanguino-transfusion.

Dans les autres formes, la mortalité est à peu près nulle lorsqu'on opère des transfusions.

Le pronostic familial ne peut être basé sur le taux des agglutinines ou des anticorps constatés dans le sang, ce taux n'étant pas en rapport avec la gravité de la maladie.

Lorsque l'iso-immunisation a entraîné la mort de plusieurs enfants bien avant terme et que l'on se trouve en présence d'un père homozygote, le couple n'aura plus d'enfant vivant.

Mais si le père est hétérozygote, on peut espérer un enfant sain.

Le diagnostic d'homozygotie peut être porté lorsque le sang d'un individu n'est pas agglutiné par un sérum donné.

En effet, un individu dont les globules ne sont pas agglutinés par le sérum anti **D** est toujours homozygote **dd**, par exemple.

On peut recourir, lorsqu'on dispose des sérums pour les deux allélomorphes, aux deux méthodes résumées dans le tableau suivant :

	SANG HOMOZYGOTE CC	SANG HOMOZYGOTE Cc	SANG HÉTÉROZYGOTE cc
Anti-C	+	—	+
Anti-c	—	+	+

De toute manière, ces réactions ne donnent que des probabilités et jamais des certitudes. Il faut recourir à l'examen des groupes des ascendants et des descendants.

Certains auteurs avaient proposé de déconseiller le mariage d'époux **Rh** différents. Mais, étant donné qu'une personne sur vingt-cinq seulement produit des anticorps, cette solution ne peut être logiquement retenue.

On pourrait tout au plus l'admettre dans le cas où la sœur de la mariée aurait eu des enfants morts de maladie hémolytique, l'aptitude à produire des anticorps étant héréditaire.

TRAITEMENT

Bessis et M^me^ Th. Boreau, faisant le point de cette question, soulignaient, au début d'un article publié par la *Revue de Gynécologie et Obstétrique*, en 1947, qu'il n'y avait encore aucun traitement préventif et que les traitements curatifs, malgré des succès certains, n'étaient pas satisfaisants.

Traitement de la mère. — Les tentatives de désensibilisation par injections intraveineuses du sang du père ont échoué, de même que les tentatives de neutralisation des anticorps par des haptènes (1) **Rh**, par suite de la difficulté à trouver des haptènes faciles à purifier.

Les exsanguino-transfusions, au cours desquelles on retirait un sang chargé d'anticorps pour le remplacer par du sang d'un ou plusieurs donneurs libres d'anticorps, même si elles avaient réussi, n'auraient pas supprimé l'aptitude des cellules à fabriquer ces anticorps.

Le seul traitement pratique consiste actuellement dans l'accouchement prématuré. En effet, il a été constaté que, dans la majorité des cas, le taux de l'agglutinine irrégulière augmente surtout vers le huitième mois. Il est donc nécessaire de soustraire, le plus tôt possible, l'enfant à l'action des anticorps maternels. Mais avant ce terme, l'accouchement n'aboutirait qu'à l'insuccès et doit dès lors être déconseillé.

Bessis a enregistré six succès en provoquant l'accouchement par l'opération césarienne dès la constatation de l'augmentation du taux des agglutinines et en traitant les enfants par des doses de sang compatible.

---

(1) Les haptènes sont des fractions d'antigènes solubles dans l'alcool et capables d'absorber l'anticorps en se combinant à lui, mais sans pouvoir antigénique.

Pehu conseille au cours de la grossesse, comme médication adjuvante, des injections intramusculaires d'extrait de foie de veau.

Leonard préconise l'administration de vitamine K dans le dernier mois de la grossesse.

Traitement de l'enfant. — Le traitement de base est la transfusion sanguine. Alors que Wiener pense qu'elle n'est utile que dans les cas d'anémie, Davidson, Potter et Mollison estiment que, dans tous les cas, la transfusion précoce peut avoir une influence heureuse en diminuant la gravité de l'atteinte nucléaire.

De toute façon, la saignée, suivie de transfusion, a une efficacité théorique et pratique certaine.

En effet, la saignée supprime le sérum chargé d'anticorps, les globules vulnérables et ceux voués à la mort.

Bessis, Tzank et Burstein ont montré que l'on pouvait, sans risque, substituer, chez le chien, la masse sanguine totale par du sang d'autres chiens. Chez l'homme, il est évident qu'une telle thérapeutique, qui a été pourtant appliquée avec succès, offre de sérieuses difficultés techniques.

Qualité du sang à transfuser. — Le sang à transfuser devra provenir, lorsque le facteur **Rh** standard est en jeu, d'un donneur universel ou d'un donneur **Rh** négatif du sexe masculin appartenant au même groupe que celui de l'enfant et, autant que possible, n'ayant jamais reçu de transfusion de sang.

Si l'on se trouve en présence d'une autre agglutinine, il faudra injecter des globules correspondants.

A titre d'exemple, si la mère relève du groupe **Rh** positif et possède dans son sang un anticorps anti **Rh″**, on injectera du sang **Rh″** négatif.

On utilisera du sang frais citraté, car le sang conservé survit moins longtemps dans la circulation du receveur.

Certains auteurs comme Darrow emploient indifféremment du sang **Rh+** et **Rh—**, mais Mollison a montré que le sang **Rh+** était lysé plus vite que le sang **Rh—**.

Conduite des transfusions. — La transfusion s'opère par les veines saphènes externe et interne du cou-de-pied, les veines du pli du coude ou les veines épicraniennes que l'on dénude et que l'on cathétérise avec une canule à bout olivaire.

La transfusion dans la moelle osseuse tibiale est possible, mais elle présente des dangers d'infection.

Exsanguino-transfusion. — La saignée est effectuée au sinus longitudinal supérieur au moyen d'une seringue. Elle a lieu en trois ou quatre fois, à raison de 40 cm^3 toutes les deux heures, et elle coïncide avec la transfusion.

La quantité de sang à injecter varie avec la gravité de la maladie.

Dans l'ictère grave et lors d'exsanguino-transfusion, on injecte de 250 à 350 grammes de sang.

Il est conseillé, lors de transfusion simple et afin d'éviter l'œdème aigu du poumon, de faire cette transfusion goutte à goutte, c'est-à-dire de façon à ce que 60 cm^3 passent en trois heures. La transfusion peut être plus rapide lorsqu'elle coïncide avec la saignée.

Wiener et Wexler préconisent l'emploi de l'héparine en injection intraveineuse, avant la saignée, afin de rendre le sang incoagulable.

Il semble que le meilleur procédé soit celui de Diamond : Un cathéter spécial, en matière plastique, testé biologiquement pour mesurer le temps de coagulation du sang qu'il contient, est introduit dans la veine cave par la veine ombilicale. Il suffit d'une seringue à deux voies pour échanger les sangs. L'opération dure une heure et demie.

Les transfusions aboutissent à des résultats spectaculaires dans les anémies hémolytiques. Une seule transfusion est suffisante.

Dans le cas d'ictère grave, le pronostic doit être réservé, car il peut se compliquer, même lors de succès immédiat, d'ictère nucléaire mortel. Cependant, il n'est pas interdit de penser que, préventivement, l'exsanguino-transfusion diminue la gravité de l'atteinte nucléaire.

Médication adjuvante. — On prescrit parfois des extraits hépatiques, de la vitamine K, et Bessis conseille l'administration goutte à goutte, en intraveineuse, de 100 à 300 grammes de sérum glucosé après la transfusion.

Alimentation. — Durant les deux jours où s'opère la transfusion, l'enfant ne doit absorber que de l'eau sucrée. Ensuite, étant donné la présence possible d'agglutinines dans le lait et la possibilité d'une anémie hémolytique par ingestion, on conseille l'alimentation au lait de femme, non maternel, ou au lait sec pauvre en graisse.

***

Les résultats confirment cette thérapeutique qui demande le concours de spécialistes, tant au point de vue de la recherche des agglutinines qu'au point de vue technique, car il faut disposer de donneurs dont la constitution sanguine est parfaitement connue vis-à-vis des groupes **Rh.**

Bessis donne le tableau suivant concernant uniquement les cas d'ictère grave :

	VIVANTS	MORTS
Sans traitement.	3 dont 2 décédés d'ictère nucléaire	42
Avec transfusion de sang Rh + ou inconnu.	12	18
Avec transfusion de sang Rh compatible. . .	10	5
Sans données thérapeutiques.....	2	

En résumé, le traitement préventif consiste en l'accouchement prématuré après le huitième mois. Le traitement curatif aura recours à l'exsanguino-transfusion de sang compatible.

DEUXIÈME PARTIE

ICTÈRE GRAVE DES MULETONS NOUVEAU-NÉS

Historique.

Cette maladie est connue dans les centres d'élevage des mulets sous les divers noms de : *jaunisse, pissement de sang, nuttaliose, hématurie des jeunes muletons.*

Elle est surtout caractérisée par l'apparition, dans les trois premiers jours de la naissance, d'un ictère avec anémie et très souvent hémoglobinurie.

Décrite pour la première fois en 1774, par Villa Roya, sous le nom de néphrite, elle fut observée et étudiée en France par Gelle qui, en 1903, la désigne sous le terme d'anémose épizootique.

En 1807, Texier, vétérinaire à Saint-Maixent, croit à une idiosynchrasie bilieuse et mélancolique du baudet.

Flamens, en 1840, pense que la maladie n'apparaît que chez les mères maigres.

Carrère, en 1842, l'appelle « pissement de sang » et l'attribue au fait que les humeurs du mâle ne sympathisent pas avec celles de la femelle.

Levrier, déclare en 1850, qu'il s'agit d'un pissement de sang congénital, et pour Nicola Chicoli, vétérinaire militaire italien, l'affection consiste en une inflammation gastro-intestinale due au lait et au sang maternel.

Bernardin, de Chef-Boutonne, pense en 1863 que l'agent causal se trouve dans le sang et le lait de la mère vivant dans de mauvaises conditions d'hygiène.

Lhomme, vétérinaire à Magné, fait en 1867 une étude clinique et détaillée de l'affection qu'il appelle « hématurie des jeunes muletons » pendant le premier âge.

C'est Ayrault, de Niort qui, le premier, décrit l'affection sous le nom « d'ictère ou jaunisse des nouveau-nés ».

Rainard, directeur de l'Ecole Vétérinaire de Lyon, admet que les mères des sujets atteints ont une prédisposition à donner des produits hématuriques.

En 1868, Lafosse décrit la maladie sous les noms : Congestion des reins, hématurie, pissement de sang congénital, et la rattache à une anomalie de croissance embryonnaire.

Seul, Hartman a rapproché, en 1881, cette affection avec l'ictère des nouveau-nés humains dont l'étiologie était encore inconnue.

Labat, directeur de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse, incrimine l'anémie et la faiblesse des mères.

Avec l'ère pastorienne, Cadeac croit, en 1896, à une néphrite hémorragique streptococcique.

Il faut arriver en 1924 pour trouver une mise au point de la question par Sausseau qui envoie des frottis de sang à l'Institut Pasteur d'Alger.

Donatien et Lestoquard, découvrant un piroplasme dans ces frottis, émettent la théorie étiologique parasitaire que l'on a considérée comme exacte depuis.

Dans ce même ordre de recherches, Moussu, Giraudeau et Maubaret adressent, en 1924, à la Société de Biologie, un exposé sur cette question.

A partir de cette date, on considère la maladie comme une Nuttaliose due à un piroplasme, *Nuttalia equi*.

C'est sur cette étiologie que furent basés les divers traitements anti-parasitaires publiés dans les thèses de Chillaut

en 1925, Maubaret en 1932, J. Saint-Martin en 1933, Rampon en 1931 et Corrèges en 1943.

Mais aucun des traitements préconisés n'ayant donné de résultats probants, un doute planait sur l'exactitude de cette théorie.

En 1947, deux éminents médecins, les Docteurs Caroli et Bessis, spécialistes de l'ictère hémolytique du nouveau-né, s'appliquèrent à établir les relations de cet ictère avec la maladie des jeunes muletons. Ils trouvèrent auprès des Docteurs Maubaret et Saint-Martin, vétérinaires à Niort, un concours précieux dans leurs recherches expérimentales.

*
* *

Symptômes.

Si l'étiologie est hésitante, les symptômes sont bien connus et ils ont été souvent décrits.

La maladie apparaît brusquement quelques heures après la naissance, et au plus tard dans les trois jours. L'animal naît toujours sain et vigoureux.

Dès le début, l'éleveur est frappé par les signes de faiblesse du muleton. Ce dernier reste couché et n'a plus la force de se relever pour téter. Bientôt, il se couche sur le flanc, agitant fréquemment les membres. Ses oreilles tombent et restent en arrière. Un examen minutieux permet au vétérinaire de déceler les caractères principaux de l'affection.

La muqueuse buccale commence à pâlir pour, insidieusement, laisser la place à une coloration jaunâtre qui ne fera que s'accentuer durant toute l'évolution de la maladie. Cette coloration s'installe ensuite au niveau de la conjonctive et de la sclérotique où elle apparaît safranée.

Il est très important de noter que la température dépasse rarement 39°,5.

Le malade s'affaiblit progressivement et on note, en même temps que l'accélération de la respiration, des battements car-

diaques forts et précipités soulevant légèrement la paroi thoracique.

Un symptôme très important, mais qui ne se manifeste pas dans tous les cas, se trouve dans la coloration de l'urine. Claire au début, elle devient de plus en plus foncée jusqu'à prendre, ici, la coloration du jus de pruneaux. Il ne s'agit pas d'hématurie, mais d'hémoglobinurie et de coloration par les pigments biliaires, comme le montre l'analyse chimique de l'urine.

On peut noter parfois, au niveau de la vulve, des suffusions sanguines sous-muqueuses.

L'examen du sang révèle une anémie considérable.

D'après le Docteur Saint-Martin, la sédimentation sanguine de l'animal donne, en dix minutes, un caillot dont les dimensions varient du cinquième au huitième du volume total, tandis que dans la sédimentation du sang d'un mulet sain, qui nécessite une demi-heure, le caillot atteint le tiers du volume.

La numération globulaire révèle que, chez un sujet sain, le nombre des globules rouges varie de sept à neuf millions par millimètre cube. Dans l'ictère, cette proportion s'abaisse considérablement et peut tomber jusqu'à un million cinq cent mille.

Si on recueille une petite quantité de sang dans un tube contenant la valeur d'un pois de citrate de soude, en plus d'une sédimentation rapide, une agglutination apparaît à l'œil nu en chauffant légèrement. Cette agglutination revêt une grosse importance pour le diagnostic des formes frustes notamment.

Evolution. — Les symptômes que nous venons de décrire correspondent à la forme aiguë de la maladie qui est la plus fréquente.

Dans cette forme, la mort survient en vingt-quatre heures après une asthénie totale accompagnée d'une respiration de plus en plus dyspnéique, des battements cardiaques désordonnés, des mictions foncées de plus en plus rares.

Mais on rencontre trois autres modalités.

1° La forme suraiguë dont l'évolution vers la mort s'effectue en deux ou cinq heures avec toujours hémoglobinurie;

2° La forme subaiguë qui dure trois à quatre jours et peut guérir spontanément;

3° La forme inapparente. L'observation n° X présente une importance théorique très grande car la mise en évidence de la maladie n'a pu s'effectuer que grâce à l'examen du sang recueilli dans un tube contenant du citrate de soude, ainsi que nous venons de le dire.

Insistons sur le fait, connu de tous les éleveurs, que lorsqu'une jument a donné le jour à un muleton atteint d'ictère, elle ne sera plus apte à produire, avec le baudet, de sujets exempts de cette maladie. Mais accouplée au cheval, elle mettra au monde un poulain absolument sain.

Ces juments sont dites « tachées de jaunisse ».

*
* *

Etude anatomo-pathologique.

Ce qui frappe, dès l'ouverture du cadavre, c'est la coloration anormale des muscles et du sang.

Les muscles sont d'un pâle gris avec un vague fond jaunâtre.

Le sang, très fluide, a perdu sa coloration rouge pour devenir orangé, couleur groseille.

1. *Foie.* — Le volume du foie semble augmenté bien qu'il faille tenir compte du fait que cet organe est normalement plus volumineux chez les jeunes sujets. Il présente une couleur pâle mais, ainsi que l'ont montré les Docteurs Bessis et Caroli, seul l'examen histologique présente de l'intérêt.

Examen histologique. — Les cellules hépatiques sont peu modifiées. On note une surcharge pigmentaire sous forme de boules jaunâtre de pigments biliaires.

Par contre, les capillaires occupent de quatre à cinq fois leur volume normal. Ils sont bourrés de globules rouges avec de

nombreux érythroblastes, des leucocytes et des érythrophages du sang circulant.

Dans ces capillaires, les cellules sont hyperplasiées et celles de Küpffer sont très abondantes et turgescentes.

Entre les cellules hépatiques, on note quelques érythroblastes, mais on trouve, rarement, des foyers importants.

2. *Rate.* — Son volume est augmenté. Les cellules du système réticulaire sont hyperplasiées. Les sinusoïdes sont bourrées d'érythrocytes; de nombreux érythroblastes semblent avoir été apportés par la circulation sanguine. On note une surcharge pigmentaire due aux pigments biliaires et ferrugineux.

3. *Poumons.* — Présentent une intense surcharge pigmentaire.

4. *Reins.* — Dans les cas d'hémoglobinurie, on aperçoit sur les tubes contournés du rein une précipitation d'hémoglobine et de pigments ainsi qu'une dégénérescence trouble et une desquamation des cellules épithéliales.

ÉTIOLOGIE

Nous avons vu, dans l'historique, que diverses hypothèses avaient été avancées dans l'étiologie de l'ictère.

La dernière, celle de DONATIEN, LESTOQUARD et SAUSSEAU émise en 1924, semblait définitive et était devenue classique.

I. Théorie parasitaire.

DONATIEN, LESTOQUARD et SAUSSEAU avaient basé cette théorie sur l'examen du sang des mères et des jeunes malades. Ces auteurs découvrirent, dans les globules rouges, un parasite endoglobulaire qui se présentait sous les formes et dans les proportions suivantes :

1° Formes anaplasmoïdes.	33 %
2° Formes en poire.	33 %
3° Formes annulaires.	17 %
4° Formes en croix.	17 %

Il s'agissait d'un piroplasme se rapprochant du *Nuttalia equi.*

Ce parasite fut trouvé, pour la première fois, dans les hématies d'un muleton, dans la proportion de 5 %.

BARNET en 1931, MAUBARET en 1937, confirmèrent, ainsi que certains auteurs étrangers, ces découvertes.

Il s'agissait donc d'une nuttaliose transmise par la voie placentaire comme l'avait démontré CARPANO dans un cas concret.

De nombreux points restaient cependant à éclaircir. C'est ainsi que dans plusieurs frottis de sang effectués ultérieurement, on ne trouve pas, d'une façon constante, la trace de ce parasite.

Dans une thèse soutenue en 1933, J. SAINT-MARTIN donne les résultats de l'examen du sang de trente juments « tachées de jaunisse »; il ne trouve des parasites que dans quatre cas seulement.

« M. le Professeur MARTIN et le Laboratoire National de Recherches vétérinaires, ajoute-t-il, trouvèrent quelques globules rouges renfermant des parasites endoglobulaires dont la morphologie rappelle celle du *Nuttalia equi* sur des frottis de sang provenant d'une jument qui n'a jamais donné de produits atteints d'ictère. »

Diverses objections contre cette théorie ont été nettement exposées par M. le Professeur BRUMPT dans une note publiée par la *Revue d'Hématologie* en 1947.

Nous reprendrons ici les principales :

— Les piroplasmoses aiguës des mammifères déterminent toujours une température supérieure de 2 à 3 degrés à la normale, ce qui n'est pas le cas ici.

— Un poulain né d'une jument « tachée de jaunisse » ne présente jamais d'ictère et, cependant, la pratique montre que les chevaux sont moins résistants aux piroplasmoses que l'âne et le mulet.

— Les piroplasmes n'ont pas été retrouvés de façon constante et, dans les observations positives, les parasites ne sont pas très nombreux.

— Les Docteurs SAINT-MARTIN et MAURABET ont procédé à des inoculations expérimentales de sang de muleton infecté à un muleton sain nouveau-né, sans provoquer la maladie chez ce dernier.

— L'incubation des piroplasmoses, qui demande généralement de cinq à neuf jours, est beaucoup plus longue lorsqu'elle est due à des piqûres par des tiques. Etant donné que l'ictère s'observe dans les deux jours de la naissance, il faudrait, dans ce cas, que la jument soit parasitée trois semaines auparavant. Or, les germes passant à n'importe quel moment de la gestation, il y aurait, lors d'infection précoce, avortement ou mise bas

d'un animal parasité depuis plus ou moins longtemps et ayant, par suite, une infection chronique qui le placerait dans un état de prémunition.

Un argument, qui revêt également une certaine valeur, nous est fourni par la thérapeutique. Les divers corps actifs dans la nuttaliose aiguë des adultes (jamais observée chez les juments « tachées de jaunisse ») tels que la gonacrine, la flavacridine, l'ichtargan, l'urotropine, sont inactifs chez le muleton.

De nombreux corps ont été préconisés, mais aucun n'a donné de résultats probants, qu'ils s'adressent au muleton ou à la mère.

Il semble, en définitive, que l'hypothèse parasitaire doive être écartée. C'est l'opinion du Professeur Brumpt qui termine ainsi son article : « Notre conclusion est celle que nous avons donnée aux nombreux élèves de l'Institut de Médecine Vétérinaire Colonial qui ont fréquenté notre Laboratoire depuis 1928, à savoir que la jaunisse de muletons est tout à fait comparable, à la gravité près, à l'ictère des nouveau-nés qui se présente parfois chez plusieurs ou chez tous les enfants d'une même famille. »

II. Théorie de l'iso-immunisation.

Frappés par l'analogie signalée dans cette étude, deux spécialistes de l'ictère familial des nouveau-nés, les Docteurs Bessis et Caroli, entreprirent les recherches que nous allons exposer.

Il convient de relater tout d'abord les recherches de Bessis et Freixa sur la maladie hémolytique expérimentale du rat.

Maladie hémolytique expérimentale du rat.

Reprenant, en 1939, les travaux de Dameshek et Schwartz, ces auteurs ont étudié les effets de l'injection de sérum anti-globulaire chez les rats.

Nous donnerons seulement ici le résumé de ces expériences.

Différentes doses d'anti-sérum ont été administrées par voie intra-musculaire, intra-péritonéale, sous-cutanée ou orale.

a) Ictère par injection.

Clinique.

Le type de description est basé sur les résultats obtenus dans l'injection unique par voie intrapéritonéale.

Les doses fortes d'injection de sérum anti-globules rouges du rat entraînent, cinq heures après, un déclin de l'état général avec légère hémoglobinurie.

A très fortes doses, la mort survient en huit heures, avec hémoglobinurie sans ictère. A l'autopsie, le foie, la rate, les poumons sont engorgés, presque noirs, avec congestion de tous les vaisseaux.

Les doses moyennes provoquent, après douze à seize heures, une pâleur accompagnée d'ictère plus ou moins intense, mais toujours net à l'autopsie.

Les animaux traités expérimentalement présentent une diarrhée avec des selles colorées en orangé. Ils n'ont pas d'hémoglobinurie, mais ils accusent une urobilinurie très nette. La mort survient en vingt-quatre heures. A l'autopsie, le foie est très pâle, de couleur ocre, et on note un splénomégalie intense.

A doses faibles, on détermine, après vingt-quatre heures, une pâleur avec parfois un ictère fugace et l'animal guérit en une ou deux semaines.

Etude anatomique.

Examen du sang à l'état frais. — Lors d'injections de fortes doses, les hématies, au bout de trois ou quatre heures, ne s'empilent pas comme auparavant, mais elles ont une tendance à s'agglutiner.

Dans de nombreux cas, on observe le phénomène des hématies en fuseaux comme dans la maladie hémolytique humaine. Tout se passe comme si les hématies étaient entourées d'une substance collante qui les unirait les unes aux autres, en un

seul point. Cette substance hyaline est visible à l'ultra-microscope.

Ce phénomène dure deux à trois heures, puis les hématies deviennent des microsphérocytes, c'est-à-dire des sphères incomplètes et présentant une petite excavation. Ces sphérocytes se mettent parfois bout à bout, simulant des rouleaux et ayant ici l'aspect de chaînes de streptocoques.

Lors de très fortes doses, il se produit une agglutination qui, au microscope, présente l'aspect typique « en grappes de raisins ».

Lorsque la maladie est moins aiguë, on observe, au bout de vingt-quatre heures, des réactions de l'organisme : réticulocytose, érythroblastose, érythrophagie.

Formule sanguine. — Le nombre des globules rouges baisse après l'injection et tombe de 7 à 8 millions à 2 millions en vingt-quatre heures, avec tous les stades intermédiaires.

L'érythroblastose est un symptôme important; parfois discrète, elle peut atteindre dix à quarante mille érythroblastes par millimètre cube.

Le chiffre des leucocytes oscille entre huit mille et quarante mille.

Les organes. — L'étude minutieuse montre que sur les divers organes des rats, on trouve exactement les mêmes signes que sur ceux des muletons morts d'ictère grave.

Etude sérologique. — L'anticorps responsable a été retrouvé sur les globules rouges du rat et, à très fortes doses, dans le sérum, après treize à vingt-quatre heures de maladie. Lors de néphrite, on peut le déceler également dans l'urine.

b) Ictère et anémie par ingestion.

Vitebsky et Wiener ont insisté sur le risque que courait un nouveau-né atteint de maladie hémolytique en se nourrissant du lait de la mère qui peut contenir des agglutinines.

Les expériences de Bessis et Freixa montrent de façon irréfutable que « l'ingestion d'anti-sérum est capable, chez le rat

et seulement chez le nouveau-né âgé de moins de vingt jours, de provoquer tous les syndromes hémolytiques obtenus par injection ».

Il est très important de noter que sur les rats de vingt-cinq jours, on ne peut plus déterminer « per os » la maladie. Il semble que le passage des anticorps chez le nouveau-né soit dû à la perméabilité bien connue de son tube digestif aux grosses molécules protéidiques.

On voit donc que, chez le rat et le mulet, les symptômes sont entièrement superposables. Si on compare la maladie du rat et la maladie hémolytique du nouveau-né, on trouve comme points communs: l'ictère, l'anémie, les altérations de la formule sanguine, les lésions anatomo-pathologiques.

Par contre, l'hémoglobinurie, commune à la maladie du rat et du mulet, est très rare chez le nouveau-né. Mais l'ictère hémolytique et l'hémoglobinurie ne sont que des manifestations différentes d'un même phénomène: l'hémolyse intravasculaire, l'hémoglobinurie ne survenant que lors d'hémolyse foudroyante et l'ictère, lors d'hémolyse moins rapide.

D'autre part, il faut noter que, chez l'enfant seulement, on trouve une coloration marron verdâtre qui signe un ictère hépatique faisant suite à l'ictère hémolytique. L'ictère nucléaire n'existe que chez l'enfant.

Toutes ces connaissances offraient une base de départ solide pour rechercher chez les juments « tachées de jaunisse » des preuves confirmant l'hypothèse selon laquelle l'ictère des muletons était dû à un mécanisme semblable à celui de la maladie hémolytique du nouveau-né, c'est-à-dire à l'action d'un anticorps.

Nous avons vu, dans cette étude, que les symptômes et les lésions anatomiques sont superposables à ceux du rat traité par injection d'anti-sérum.

L'étude hématologique du sang de muleton confirme, point par point, les observations faites chez le rat. Nous ne croyons pas nécessaire de les reproduire ici.

Deux nouvelles recherches devaient être faites en vue de :

1° Prouver l'immunisation de la jument au fœtus qu'elle portait;

2° Prouver que les symptômes et les lésions du mulet étaient dûs au passage de l'anticorps de la mère dans l'organisme du fœtus.

PREUVE DE L'IMMUNISATION DE LA JUMENT AU SANG DU MULET

Les Docteurs Bessis et Caroli ont examiné trois groupes :

1° Groupe de juments vierges, d'étalons ou de juments n'ayant jamais eu que des poulains;

2° Groupe de juments ayant eu des mulets normaux;

3° Groupe des juments « tachées de jaunisse ».

Dans l'examen du sang des juments de ces trois groupes, ils ont recherché l'anticorps anti-baudet ou anti-mulet.

Le tableau suivant indique clairement que les juments « tachées » ont dans leur sérum un titre d'anti-mulet très supérieur à celles qui n'ont porté que des poulains ou qui n'ont eu que des mulets sains :

ANTICORPS	MOYENNE DES TAUX D'AGGLUTINATION DANS LE SERUM DE :		
	JUMENTS TACHÉES	JUMENTS AYANT EU DES MULETS SAINS	JUMENTS AYANT EU DES POULAINS
Anti-baudet. . . .	43,4 (15 cas).	12,63 (11 cas).	0,83 (17 cas).
Anti-homme. . .	16,8 (14 cas).	22,8 (11 cas).	24,66 (12 cas).
Anti-rat.	22,6 (12 cas).	32,18 (11 cas).	13,11 (9 cas).

Les titres d'anticorps, anti-homme et anti-rat sont indiqués à titre de comparaison. Notons que ces anticorps sont à peu près équivalents dans les trois groupes.

Nous avons vu que, dans la maladie hémolytique du nouveau-né, on avait mis en évidence, dans certains cas, la présence d'anticorps incomplets et bloquants et que ce fait traduisait une immunisation très forte de la mère.

Examinant le sang de trois juments, Bessis et Caroli observèrent :

1° Un phénomène de zone : Les premiers tubes de titrage étaient négatifs jusqu'au taux de 64, puis positifs jusqu'au taux de 256. Du sérum agglutinant ajouté au premier tube ne provoquait pas l'agglutination (action bloquante).

2° Une action bloquante pure : Le sérum n'agglutinait les globules à aucune dilution; cependant du sérum agglutinant ajouté dans tous les tubes n'avait d'action qu'à partir du troisième tube. L'anticorps était bloquant au taux 1/2.

Cette action ne peut se lire qu'après sédimentation à l'étuve et lecture microscopique comme pour les sérums anti **Rh.**

3° Dans certains cas, le taux d'agglutination, qui variait de 16 à 64 en milieu salin, était de 256 à 4.000 en milieu sérique; ce qui prouve l'existence d'un anticorps incomplet.

Titre de l'anticorps anti-baudet dans le lait. — La recherche d'anticorps anti-baudet dans le lait a donné les résultats suivants :

ANTICORPS	MOYENNE DES TAUX D'AGGLUTININES DANS LE LAIT DE :		
	JUMENTS TACHÉES	JUMENTS AYANT EU DES MULETS SAINS	JUMENTS AYANT EU DES POULAINS
Anti-baudet. . . .	10,0 (7 cas).	1,55 (7 cas).	0 (13 cas).
Anti-homme. . .	0,5 (4 cas).	0 (2 cas).	0,1 (12 cas).
Anti-rat.	1,24 (4 cas).	1 (2 cas).	

La conclusion est superposable à celle tirée de l'examen des anticorps dans le sérum.

Test biologique de réactivation. — Nous avons déjà décrit ce test dans son utilisation en médecine humaine.

Appliqué de la même façon chez les juments, il a donné les résultats suivants :

TITRE DE L'AGGLUTININE ANTI-BAUDET					
	AVANT INJECTION	1re INJECTION	2e INJECTION	3e INJECTION	3 JOURS APRÈS
Jument vierge. . . .	0	0	1	128	32
Jument tachée. . . .	64	64	32	2.000	512.000

On peut conclure qu'une jument « tachée » a déjà été immunisée au sang du baudet.

Le fait qu'une jument vierge peut produire des anticorps sous la réaction de ce test pourrait nous amener à conclure que tous les muletons doivent être atteints d'ictère.

Comme cette hypothèse ne se confirme pas dans la pratique, il faut admettre, de même qu'en ce qui concerne la femme, que le placenta réagit de façon sélective, suivant des lois inconnues, contre le passage des anticorps. Les théories développées dans le chapitre relatif à la physio-pathologie humaine peuvent être transportés dans le domaine qui nous occupe.

RECHERCHE DES AGGLUTININES CHEZ LE MULETON

Nous avons vu que les symptômes et les lésions du muleton étaient identiques à ceux du rat et que le sang de jument contenait des anticorps.

Il reste à démontrer que ces anticorps sont bien responsables de la maladie.

Dans le sang de quatre muletons ictériques on a constaté la présence d'une agglutinine anti-baudet et anti-mulet au taux

de 1/1 à 1/2 et d'une agglutinine anti-homme au taux 1/4 à 1/8, mais on n'a pas trouvé d'agglutinine anti-cheval.

L'agglutination qu'elle détermine est spontanée et elle ne disparaît pas sous l'effet d'une addition de sérum physiologique.

On doit en conclure que le sang du muleton malade renferme une agglutinine irrégulière contre ses propres globules.

Il apparaît donc que l'ictère des muletons doit être considéré comme provoqué par l'action sur le fœtus des anticorps anti-mulet fabriqués par la mère durant la gestation.

L'ictère des muletons et l'ictère expérimental du rat sont identiques à tous les points de vue.

Par contre, des différences notables les séparent de la maladie hémolytique du nouveau-né.

En effet, l'anticorps anti **Rh** provoque chez l'enfant une déglobulisation toujours plus intense, et l'érythroblastose domine le tableau hématologique. Enfin cet anticorps altère ou détruit les tissus, notamment les noyaux centraux et le foie.

Au contraire, l'ictère nucléaire et la cirrhose sont inconnus chez le muleton.

Il semble que l'anticorps **Rh** possède des propriétés cytotoxiques que ne présente pas l'anticorps anti-baudet.

La présence chez des juments mères de mulets sains, d'anticorps anti-baudet, pose un problème méconnu en médecine humaine, où l'on n'a constaté la présence d'anticorps anti **Rh** que trois fois en dehors de la maladie hémolytique. Le Docteur Bessis fait remarquer, à ce sujet, qu'on ne s'est jamais livré à une étude systématique des couples à incompatibilité Rh ayant donné des enfants sains.

L'étio-pathogénie de l'ictère du muleton est superposable à celle de la maladie hémolytique du nouveau-né.

Là aussi des points particuliers restent inexpliqués.

Pourquoi tous les mulets de mères aptes à fabriquer des anticorps ne sont-ils pas ictériques ?

C'est là qu'intervient la perméabilité placentaire.

Quand et comment se fait dans ces deux maladies le passage des anticorps du sang de la mère dans celui de l'enfant ?

Contrairement à ce qui se passe dans la maladie humaine, l'ictère du muleton ne débute, en général, qu'après plusieurs tétées. La présence d'agglutinine dans le lait de la jument a peut-être un rôle très important.

TRAITEMENT

Nous avons signalé l'échec des thérapeutiques anti-piroplasmiques que tous les vétérinaires ont essayées.

La nouvelle étio-pathogénie explique ces échecs.

Le seul traitement rationnel réside dans la transfusion sanguine et l'exsanguino-transfusion telles qu'elles sont pratiquées dans le traitement de l'ictère du nouveau-né.

Dans les observations que nous reproduisons plus loin, les Docteurs MAUBARET et SAINT-MARTIN qui, les premiers, ont expérimenté cette nouvelle méthode, ont signalé des difficultés pratiques qui sont la cause de quelques échecs.

Il n'en reste pas moins que les résultats spectaculaires obtenus donnent une confirmation éclatante de son efficacité.

La transfusion.

Le sang doit être dépourvu d'anticorps anti-baudet. On doit donc utiliser du sang de cheval, de jument vierge ou de jument n'ayant jamais été saillie par le baudet.

La quantité de sang nécessaire est encore difficile à préciser. Lorsque la maladie est prise au début, on ne peut injecter de fortes doses sans risquer une surcharge circulatoire qui peut s'avérer mortelle.

Dans les observations qui ont été faites, il a été injecté de 700 à 1.000 grammes de sang à chaque intervention.

Le sang prélevé sur le donneur était recueilli dans un flacon muni de l'appareil de Dieulafoy et additionné de citrate de soude dans la proportion de 3 pour 1.000.

La transfusion s'opérait dans la veine jugulaire, le muleton étant maintenu au sol dans la position couché sur le flanc.

Dans cette opération, l'injection doit être poussée très lentement; une transfusion trop rapide peut être la cause déterminante de certains échecs.

La pression doit être réglée de façon à injecter 1.000 grammes de sang en une heure et ce sang doit être constamment agité de façon à réaliser un mélange plus intime avec la solution anticoagulante de citrate de soude.

Aucun autre soin n'est nécessaire au muleton, mais on peut envisager l'administration de toni-cardiaques, pour prévenir les effets des réactions qui se produisent généralement dans la première heure de la transfusion : accélération cardiaque et respiratoire, légères coliques, abattement.

Les échecs constatés dans ce traitement peuvent être rattachés aux causes suivantes :

1. *Insuffisance de la quantité de sang injecté.* — Seule, la pratique peut permettre de déterminer exactement la quantité de sang nécessaire pour obtenir des résultats certains.

2. *Injection trop rapide.* — En médecine humaine, l'injection est conduite goutte à goutte, et elle dure cinq heures pour 1.000 cm^3.

Nous pensons que dans notre domaine, une pression constante de 50 à 60 cm^3 d'eau peut permettre d'injecter 1.000 cm^3 dans une heure.

3. *Surcharge circulatoire.* — Nous estimons qu'il peut être remédié à cet écueil par l'exsanguino-transfusion qui est couramment appliquée en médecine humaine pour prévenir l'ictère nucléaire et qui paraît susceptible de donner d'excellents résultats dans la pratique vétérinaire.

4. *Présence d'agglutinines dans le lait.* — Des agglutinines ont été trouvées dans le lait et il a été démontré, de façon irréfutable, que l'on pouvait, par voie orale, provoquer la maladie de l'ictère chez le rat.

Il est possible que le même phénomène se produise chez le muleton. Il faudrait donc envisager la suppression du lait maternel. Mais cette solution n'est pas sans présenter quelques inconvénients si l'on considère que l'on se trouve dans une période où l'alimentation artificielle du nouveau-né présente le plus de difficultés.

L'exsanguino-transfusion.

La transfusion réalisait une première étape dans le traitement de l'ictère.

L'exsanguino-transfusion, pratiquée en médecine humaine, constitue la deuxième que les Docteurs MAUBARET et SAINT-MARTIN ont franchie au cours des premiers mois de 1948.

C'est cette technique nouvelle, et très délicate, que nous allons décrire en nous référant aux expériences de ces deux praticiens.

Le sang à infuser est recueilli et citraté dans un flacon gradué de un demi-litre.

Ce flacon, stérilisé ou, à défaut, soigneusement lavé avec du sérum physiologique citraté, présente une large ouverture. Un bouchon en caoutchouc, perforé en deux points, permet le passage de deux tubes de verre; l'un, relié à un tuyau de caoutchouc terminé par un petit filtre de coton, permet l'entrée de l'air; l'autre est prolongé par un long tube de un mètre, semblable au précédent, sur le trajet duquel est interposé un filtre en toile de soie très fine. A l'extrémité de ce tuyau, on adapte une aiguille et, en renversant le flacon dans la position verticale, on obtient, par la pression naturelle, la transfusion du sang dans l'organisme du receveur. Il est nécessaire d'utiliser un tube en caoutchouc de longueur suffisante pour neutraliser l'effet des mouvements brusques que l'opération peut provoquer au muleton traité.

Celui-ci doit être solidement maintenu dans l'immobilité, la tête en extension, les deux membres antérieurs attachés ensemble au membre postérieur superficiel, l'autre postérieur étant tiré vers l'arrière et fixé dans cette position.

L'injection est faite dans la veine saphène externe au moyen d'une aiguille de 4 centimètres de long et d'une section de 15/10 que l'on immobilise au moyen d'une bande de sparadrap débordant légèrement sur le tuyau qui la relie au flacon de sang. Cette fixation prévient le retrait de l'aiguille que pourrait provoquer la défense de l'animal. Il peut être nécessaire de dénuder la veine réceptrice.

La transfusion s'opère par injection lente au rythme de un demi-litre par quart d'heure. Il est nécessaire, au changement de flacon, d'éviter l'injection d'air.

Lorsque l'opération est commencée, on introduit dans la veine jugulaire un trocard de 15/10 de diamètre muni d'un mandrin que l'on retire de temps en temps pour permettre l'écoulement du sang que l'exsanguino-transfusion a pour effet de remplacer.

Ce sang est recueilli dans un bol dont les parois, saupoudrées de citrate de soude, évitent la coagulation. On peut ainsi transvaser plus aisément le sang retiré dans un flacon gradué afin d'en contrôler le volume.

Après chaque transfusion de un litre on injecte lentement dans la veine cinq centimètres cubes de « Calcium Corbières » (solution de gluconate de calcium à 10 %), afin de combattre l'effet nocif du citrate de soude, et un quart de milligramme d'ouabaïne pour soutenir le cœur.

Dans les observations que nous reproduisons plus loin, la quantité de sang transfusé a varié de deux à quatre litres. On ne peut fixer à l'avance une quantité applicable à tous les cas.

Le volume de sang à retirer est inférieur de un demi-litre à celui à injecter; mais le Docteur Saint-Martin pense qu'il n'y aurait aucun inconvénient à équilibrer l'exsanguino-transfusion.

Au cours de l'opération, on note souvent des modifications dans la perception des bruits et du battement du cœur.

Cette défaillance cardiaque est à l'origine des échecs enregistrés; les autopsies révèlent de la myocardite et de la congestion pulmonaire.

La fatigue des animaux paraît augmenter progressivement avec la durée de l'opération. Il semblerait préférable d'interrompre la transfusion lorsque apparaissent ces signes cardiaques et de la recommencer, au besoin, lorsqu'ils ont disparu.

Nous ajoutons que les vérifications opérées dans les cas d'échec permettent d'éliminer les causes d'une incompatibilité des groupes sanguins.

L'exsanguino-transfusion pose des problèmes de mécanique sanguine qui sont encore mal connus. L'observation n° X que nous relatons avait été conduite et pratiquée sous la direction du Docteur Freixa, du Centre National de Transfusion Sanguine, spécialiste en la matière.

Peut-être faut-il incriminer une action nocive du citrate de soude imparfaitement neutralisé par le gluconate de calcium.

En résumé, le traitement qui s'impose est l'exsanguino-transfusion. Les difficultés pratiques sont incontestables, mais l'étiologie oblige à la considérer comme la seule rationnelle. Il faut insister sur le fait qu'une intervention ne peut donner de résultats si des lésions irréversibles sont déjà établies.

Afin de rester objectifs, nous avons choisi parmi les cas traités, les observations qui nous ont paru les plus démonstratives.

OBSERVATIONS

1. Traitement par transfusion.

OBSERVATION I

Jument : « Marquise », âgée de sept ans,
appartenant à M. C..., à Saint-Maxire.

A eu un premier muleton sain en 1944 et un second également sain en 1946.

Le 7 mars 1947, à onze heures du matin, elle met au monde une mule bien constituée.

Le 8 mars, à huit heures du matin, l'animal nouveau-né est triste, reste couché et refuse de téter. Les muqueuses sont ictériques.

A onze heures, lors de l'intervention, les muqueuses sont ictériques sur fond porcelaine. On constate une hémoglobinurie intense.

Une injection de 1.800 cm^3 de sang de mule est pratiquée.

Dans l'heure qui suit, l'animal a de légères coliques avec essoufflement. Malgré son décubitus latéral, il relève la tête de temps en temps.

A quinze heures on opère une nouvelle transfusion de 1.200 cm^3 qui provoque les mêmes réactions suivies d'une nette amélioration.

A dix-neuf heures, l'amélioration persiste, mais les urines sont très foncées. Il est procédé à une injection sous-cutanée de 250 cm^3 de sérum glucosé.

A vingt-quatre heures, la mule est bien portante. Les urines se sont éclaircies.

Le 9 mars à dix heures, l'animal présente tous les signes de parfaite santé.

Vers dix-neuf heures, les urines se foncent.

Le lendemain au matin, les urines ont une couleur de café; l'animal est triste, ses muqueuses sont ictériques, mais il s'alimente.

Une nouvelle transfusion de un litre de sang de mulet a lieu à quinze heures.

Après un abattement d'une heure, survient une amélioration progressive qui amène une guérison définitive le 13 mars.

OBSERVATION II

Jument : « Marquise », âgée de trois ans, robe noire, appartenant à M. C..., à Surin.

Cette primipare met au monde, le 1er avril, une mule bien constituée.

Le 3 avril, elle est dans un état qu'un confrère de M. Saint-Martin, appelé par le propriétaire, attribue à des troubles digestifs.

Le 4 au matin, la mule est à l'agonie. La température est de 36°,7 et la numération globulaire s'établit à 1.800.000.

Le cœur bat avec un bruit de galop. Les muqueuses sont porcelaine avec un léger ictère. Il n'y a pas d'hémoglobinurie, mais on constate de larges suffusions sanguines sous-muqueuses.

Une injection de un litre de sang de jument vierge est pratiquée à douze heures.

Deux nouvelles transfusions ont lieu, la première à quinze heures, la seconde à dix-sept heures, au moment où la numération globulaire égale 2.700.000, en injectant un litre de sang et un litre de sérum glucosé.

A dix-neuf heures, la jeune mule relève la tête et à vingt-deux heures, elle se lève seule.

Vers minuit elle reprend la tétée après une interruption de trente heures.

La guérison est complète quarante-huit heures après.

OBSERVATION III

Jument : « La Bleue », cinq ans,
appartenant à M. G..., à Villiers.

Un muleton sain est né en 1945.

Le 3 avril 1947, à sept heures du soir, la jument met bas d'une mule de 55 kilos, en excellente santé.

Le 4 avril, à huit heures, apparaissent des signes très nets d'ictère. Il est pratiqué une injection de trois litres de sang de mulet en une heure et demie.

La transfusion est suivie d'une nette aggravation. L'injection d'huile camphrée et de sérum glucosé amènera une légère amélioration vers sept heures du soir, mais l'animal meurt à trois heures du matin.

L'autopsie a révélé un cœur très volumineux, de teinte feuille morte, avec de petites suffusions sanguines sous-endocardiques; une congestion active avec œdème du poumon, une congestion hépatique et rénale.

Il semble que la transfusion ait été trop rapide.

OBSERVATION IV

Jument : « Fanny », âgée de six ans, robe noire,
appartenant à M. B..., à Bénet.

Première gestation : Mulet sain.

Deuxième gestation : Une pouliche.

Troisième gestation : Le 9 avril, à deux heures du matin, naît une mule bien constituée.

A quatorze heures se présentent les premiers signes de faiblesse.

Vers dix-neuf heures, l'ictère apparaît avec hémoglobinurie. Une transfusion de 750 grammes de sang citraté de cheval est opérée.

A vingt et une heures on constate une amélioration qui dure jusqu'à minuit et qui est suivie d'un affaiblissement. Cependant l'urine s'est éclaircie et est presque normale à quatre heures du matin.

A dix heures, elle se fonce. On pratique alors une nouvelle transfusion de 700 grammes de sang provenant d'une demi-sœur.

A dix-neuf heures, l'état général s'améliore, les muqueuses sont plus rosées, malgré des urines colorées qui s'étaient éclaircies dans l'après-midi.

La journée du 11 semble amener la guérison. Dans la nuit du 11 au 12 on enregistre une nouvelle rechute avec abattement et hémoglobinurie intense.

Une nouvelle transfusion de 200 grammes de sang amène la guérison.

Le 12, la jeune mule présente un essoufflement très fort et son cœur faiblit. L'hémoglobinurie a disparu.

Le 13, l'état général s'est aggravé. La malade n'urine plus le sang, mais elle succombe le 14, à dix heures trente, en pleine évolution d'ictère accompagné d'anémie intense.

Cette rechute n'a pu être traitée, le propriétaire ne nous ayant pas averti.

L'autopsie révèle une anémie extrême et des lésions d'ictère très prononcées, mais on ne décèle pas d'œdème pulmonaire.

OBSERVATION V

Jument : « Lisette », âgée de huit ans, appartenant à M. N..., à Cherveux.

La première gestation a donné un poulain.

Le 22 avril, à vingt-trois heures, naît un mulet bien constitué.

Le lendemain, à huit heures, le jeune animal présente un abattement avec légère pâleur.

Une prise de sang montre que la sédimentation s'effectue très rapidement.

On injecte 30 cm³ d'hémostyl.

Le nombre de globules est de 2.700.000, mais il n'y a pas d'hémoglobinurie.

L'animal restant abattu, on injecte un litre de sang de jument.

Six heures après la guérison est parfaite.
Le nombre des globules rouges monte à 4.000.000.

2. Traitement par exsanguino-transfusion.

OBSERVATION VI

Jument : « Sultane », sept ans,
appartenant à M. L..., à Faye.

Il s'agit d'une primipare qui met au monde, le 3 avril 1948, un mulet parfaitement constitué.

Le lendemain, à huit heures, l'animal présente une prostation marquée, une coloration jaune des muqueuses, avec légère hémoglobinurie.

A dix heures, lors de l'intervention, le nombre des globules rouges s'établit à 3.600.000. La sédimentation s'effectue en dix minutes et donne un caillot peu volumineux.
L'injection de un litre et demi de sang de cheval est effectuée et on retire un litre de sang.

La guérison est spectaculaire malgré une syncope en cours de transfusion. Deux heures après le traitement, le mulet présente les apparences d'une excellente santé.

OBSERVATION VII

Jument : « Mireille », sept ans.
appartenant à M. A..., à Bécelleuf.

La première gestation a donné un mulet sain, ainsi que la deuxième.

Le 8 avril 1948, à vingt-trois heures, naît une mule bien constituée, qui est connue malade le lendemain à dix heures.

A notre arrivée, l'abattement de l'animal est très marqué; la coloration jaune des muqueuses est intense, mais il n'y a pas d'hémoglobinurie.

L'examen du sang dans un tube contenant du citrate de soude montre, à l'œil nu une agglutination nette.

Le nombre des globules rouges est de 3.800.000.

On injecte un litre de sang de cheval et on retire 800 grammes.

Le lendemain l'animal est nettement mieux; l'ictère persiste avec un léger abattement et le nombre des globules rouges est remonté à 4.500.000.

Le surlendemain, l'animal est en parfaite santé.

Il semble que dans cette observation la transfusion n'ait pas été assez importante.

OBSERVATION VIII

Jument : « Coquette », sept ans
appartenant à M. S..., à Xantray.

Elle a déjà produit deux mulets sains.

Le 10 avril, à dix-neuf heures elle met au monde un mulet qui n'est connu malade que le lendemain, à neuf heures.

L'intervention a lieu seulement l'après-midi, à dix-sept heures.

L'animal, très faible, est dans l'impossibilité de se relever; il se plaint sans arrêt, ne tette plus.

L'agglutination sur tube est très nette et le nombre des glo-

bules rouges est de 1.600.000. La transfusion de quatre litres de sang de mulet accompagnée d'un retrait de trois litres et demi de sang dure trois heures.

Dès ce moment, le mulet se met à téter la manche d'un aide.

Le nombre des globules rouges est alors de 3.200.000 et s'élève à 6.000.000 dès le troisième jour.

OBSERVATION IX

Jument : « Marquise », cinq ans,
appartenant à M. N..., à Saint-Rémy.

La première gestation a donné un mulet sain. Le 13 mai, à vingt heures, naît une mule.

Le lendemain, exactement vingt heures après sa naissance, le propriétaire remarque un léger abattement qui l'incite à nous appeler.

L'examen du sang dans un tube contenant du citrate de soude permet de déceler une agglutination nette, cependant que le nombre des globules rouges est de 5.200.000; sans traitment, l'animal se rétablit entièrement en deux heures. C'est là une observation unique de la forme fruste de la maladie qui réclame l'attention d'un agriculteur averti.

OBSERVATION X

Jument : « Sultane », six ans,
appartenant à M. L..., à Sandon, près Saint-Maixent.

Dans la nuit du 20 avril, naît une mule qui, dès le matin, est frappée d'ictère.

A notre examen l'animal est dans un état d'adynamie extrême; il ne tette plus.

L'hémoglobinurie est intense et le nombre des globules rouges est descendu à 800.000.

On injecte trois litres et demi de sang de cheval et on en retire trois litres.

Au cours de l'opération, des modifications des bruits du cœur ont pu être enregistrées : battements très forts, bruits métalliques de plus en plus faibles et irréguliers.

La respiration devient du type Cheyne-Stokes, malgré les injections de caféine et d'huile camphrée.

Malgré nos soins l'animal ne s'est pas relevé et a succombé trois heures après l'intervention.

Autopsie : La myocardite aiguë et la congestion active du poumon, du foie et des reins dominent le tableau.

La défaillance cardiaque aurait dû inciter l'opérateur à arrêter la transfusion, quitte à la renouveler quelques heures après.

CONCLUSION

Avec le facteur Rhésus, la pathologie humaine a ouvert un chapitre dont l'importance augmente sans cesse. En éclairant d'un jour nouveau la maladie hémolytique du nouveau-né, elle pose des problèmes dont nous avons essayé de donner un aperçu.

La médecine vétérinaire s'enrichit de ces découvertes qui ont permis d'élucider l'étiologie confuse de l'ictère des muletons.

La preuve est faite maintenant que l'hypothèse d'une nuttaliose doit être définitivement abandonnée.

C'est l'iso-immunisation de la mère au sang de son fœtus qui détermine cette maladie par un mécanisme semblable à celui décrit en médecine humaine.

Certes la pathogénie intime devra être complétée, mais les incompatibilités sanguines déborderont le cadre de cette maladie.

Elles sont le point de départ d'un chapitre nouveau et passionnant dans notre pathologie vétérinaire.

Le Docteur Coombs, de l'Université de Cambridge a, en effet, retrouvé les mêmes réactions sérologiques et immunologiques sur des poulains de pur sang atteints d'un ictère semblable à celui des muletons.

Certains cas d'avortement ou d'infécondité pourront peut-être se rattacher à l'iso-immunisation.

Le traitement pose également des problèmes nouveaux dont la solution n'est encore qu'au stade expérimental.

Les Docteurs Maubaret et Saint-Martin ont ouvert une voie qu'il convient de suivre en y apportant des perfectionnements, dictés par la pratique.

Vu, le Professeur de l'Ecole Vétérinaire,
rapporteur :
E. DARRASPEN.

Vu, le Directeur de l'Ecole Vétérinaire :
P. PONS.

Vu, le Président de la Thèse :
J. PLANQUES.

Vu, le Doyen :
J. CALVET.

Vu et permis d'imprimer.
Toulouse, le 9 juin 1948.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :
P. DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

BERTHELON (M.). — L'ictère parasitaire des équidés nouveau-nés. *Encyclopédie vétérinaire périodique*, 1946, 3, n°s 7, 8, pp. 191-200.

BESSIS (M.). — Répartition des génotypes Rh en France. *C. R. Soc. de Biol.*, 22 juin 1946, CXL, n°s 11, 12, pp. 342-344.

— Immunisation anti Rh et pan-réactivation : un nouveau test biologique. *Rev. Hématol.*, 1946, I, n° 1, pp. 70-78.

— Etudes statistiques (cliniques et sérologiques) sur 50 familles atteintes de maladie hémolytique du nouveau-né. *Rev. Hématol.*, 1946, I, n° 2, pp. 127-220.

— Détection par le sérum anti-globuline d'un anticorps fixé sur les hématies d'un nouveau-né atteint d'anémie érythroblastique. *Sang*, 1947, 18-I, p. 26.

— Un nouveau test biologique permettant de déceler l'immunisation anti Rh. *Rev. gynécol.*, mai 1946, p. 45.

— Etudes sur l'ictère hémolytique expérimental par injection et ingestion d'antisérum. *Rev. Hématol.*, 1947, II, n° 1.

— Etude anatomique et physio-pathologique des différentes formes de la maladie hémolytique du nouveau-né. *Rev. Hématol.*, 1946, I, n° 3, pp. 300-332.

— Absorption des agglutinines par les antigènes extraits de l'urine. *Soc. de Biol.*, séance du 25 janvier 1947.

— Immunisation anti Rh et pan-rétactivation des anticorps anti Rh. *C. R. Soc. de Biol.*, 1946.

— La maladie hémolytique du nouveau-né et la pathologie de l'enfant liée à l'iso-immunisation de la mère. Un vol. in-8°, Paris, Masson et Cie, 1947.

BESSIS (M.) et BOREAU (Mme Th.). — Traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né. *Gynécologie et obstétrique*, VI (1947), n° 2, pp. 167-179.

Bessis (M.) et Caroli (J.). — Anticorps anti-mulets « incomplets et bloquants » chez la jument mère de muleton ictérique. *Soc. de Biol.*, 26 avril 1947.

Bessis (M.) et Freixa (P.). — Ictère et anémie par ingestion de sérum hémolytique chez le rat nouveau-né. *Soc. de Biol.*, 11 janvier 1947.

Brumpt (E.). — Considération défavorable sur l'étiologie parasitaire de l'ictère grave des muletons nouveau-nés. *Rev. Hématol.*, 1947, II, n° 2.

Caroli (J.) et Bessis (M.). — Sur la cause et le traitement de l'ictère grave des muletons nouveau-nés. *C. R. Acad. Sciences*, 24 mars 1947, pp. 969-971.

— Recherches sur la cause de l'ictère grave du muleton nouveau-né. *Rev. Hématol.*, 1947, II, 2.

— Immunisation de la mère par le fœtus chez la jument mulassière. *Soc. de Biol.*, 26 avril 1947.

Corrèges. — L'ictère des muletons; prophylaxie par l'acétylarsan. *Thèse vétérinaire*, Toulouse, 1943.

Cathala (J.). — Erythroblastose du fœtus et du nouveau-né à type familial. *Encyclopédie médico-chirurgicale*, tome *Sang*, 1937, I-13.006, p. 1.

Donatien (A.), Lestoquard (F.) et Sausseau (L.). — Piroplasmes trouvés dans un cas de jaunisse du muleton du Poitou. *C. R. Soc. de Biol.*, 1924, 90, p. 1308.

Langlois. — L'érythroblastose fœtale à la lumière du facteur Rh. *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 7 août 1947, pp. 1799-1804.

Lelong (M.) et Joseph (R.). — L'anémie aiguë curable du nouveau-né. *Paris Médical*, 10 décembre 1941.

Martin (M^lle^ P.). — A propos de cinq cas de maladie hémolytique familiale (érythroblastose du fœtus et du nouveau-né). *Thèse médicale*, Bordeaux, 1946.

Maubaret (J.-P.). — La jaunisse des muletons; Etiologie, Traitement. *Thèse vétérinaire*, Alfort, 1932.

Moussu (R.), Giraudeau (L.) et Maubaret (J.-P.). — Recherches sur la nature de la jaunisse des muletons nouveau-nés. *C. R. Soc. de Biol.*, 1924, 90, p. 68.

Race (R.-R.). — Un anticorps « incomplet » dans le sérum humain. *Nature*, 24 janvier 1944, 153, p. 771.

Saint-Martin (A.). — L'ictère hémolytique des muletons. *Revue Vétérinaire*, mars 1948.

Sausseau (L.). — La jaunisse des muletons du Poitou. *Revue Vétérinaire*, janvier 1924.

Tzank (A.) et Bessis (M.). — Données nouvelles sur la pathogénie et la thérapeutique de l'ictère grave des nouveau-nés. *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 14 janvier 1946.

Tzank (A.), Bessis (M.) et Burstein (M.). — Recherches sur le remplacement du sang circulant par du sang frais, du sang conservé et du plasma. *C. R. Acad. des Sciences*, 1er avril 1948, 222, pp. 822-824.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION. 9

PREMIÈRE PARTIE.

Etude des groupes sanguins 13

La maladie hémolytique du nouveau-né; iso-immunisation de la mère 23

Etude anatomo-clinique. 27

a) Anasarque fœto-placentaire. 27

b) Ictère grave. 29

c) Anémie érythroblastique du nouveau-né. . . . 34

d) Anémie hémolytique aiguë sans érythroblastique et Anémie aiguë curable. 34

e) Anémie hémolytique tardive. 35

f) Autres manifestations de l'iso-immunisation 36

Physio-pathologie. 37

a) Etude de l'anticorps anti Rh. 38

b) Diagnostic. 44

c) Pronostic. 48

d) Traitement. 50

DEUXIÈME PARTIE.

Ictère grave des muletons nouveau-nés 55

Historique. 55

Symptômes. 57

Etude anatomo-pathologique. 59

Etiologie.

I. Théorie parasitaire. 61

II. Théorie de l'iso-immunisation..... 63

Traitement. 72

a) La transfusion. 72

b) L'exsanguino-transfusion. 74

Observations.

1. Traitement par transfusion (I à V)..... 77

2. Traitement par exsanguino-transfusion (VI à X) 81

Conclusion. 85

Bibliographie. . , ... 87

IMP. A. ROUCARIÈS - TOULOUSE